ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1975 N°103

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE CUSHING DANS L'ESPECE CANINE

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire

[redacted]

DIPLOME D'UNIVERSITE

présentée et soutenue publiquement en 1975
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Azeddine BENYAGOUB

Né le 2 Janvier 1948 à ANNABA (Algérie)

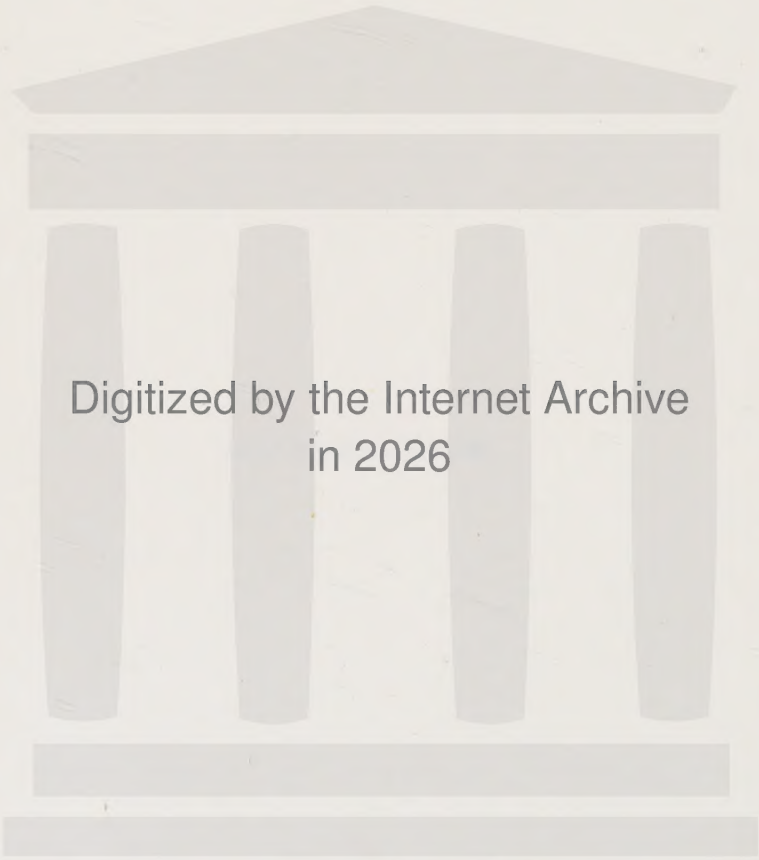
Jury :

Président : MM. LAPORTE, Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : FLORIO, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

FARGEAS, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES :
47, boulevard Riquet
31000 TOULOUSE


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0037

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE CUSHING DANS L'ESPECE CANINE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1975 N°103

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU SYNDROME DE CUSHING DANS L'ESPECE CANINE

THESE

pour le Doctorat Vétérinaire

[redacted]

DIPLOME D'UNIVERSITÉ

présentée et soutenue publiquement en 1975

devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

par

Azeddine BENYAGOUB

Né le 2 Janvier 1948 à ANNABA (Algérie)

Jury :

Président : MM. LAPORTE , Professeur à l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Assesseurs : FLORIO , Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

FARGEAS , Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

CEPADUES :
47 boulevard Riquet
31000 TOULOUSE

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

DIRECTEUR — MM. LAUTIE
DIRECTEURS HONORAIRES — PONS, DARRASPEN, FLORIO
PROFESSEUR HONORAIRE — LOMBARD

PERSONNEL ENSEIGNANT

Chaire de Pharmacie et Toxicologie
Professeur titulaire — M. Godfrain
Maître Assistant agrégé — Mme Burgat-Sacaze
Pharmacie et Toxicologie

Chaire de Physique et Chimie Biologiques et Médicales.
Professeur titulaire — M. Rico
Maître-Assistant — M. Braun
Physique biologique et médicale
Chimie biologique et médicale

Chaire d'Anatomie des Animaux domestiques.
Professeur titulaire — M. Pavaux
Anatomie descriptive Extérieur
Anatomie appliquée Tératologie

Chaire de Physiologie et Thérapeutique.
Professeur titulaire — MM. Ruckebusch
Maître de Conférences non Chef de Service — Fargeas
Maître-Assistant — Toutain
Physiologie - Thérapeutique et Pharmacodynamie

Chaire d'Histologie - Anatomie Pathologique.
Professeur titulaire — MM. Van Haverbeke
Professeur sans Chaire — Cabanié
Maître-Assistant agrégé — Magnol
Histologie Embryologie Anatomie Pathologique

Chaire d'Hygiène et Industrie des Aliments d'origine animale.
Professeur titulaire — MM. Lable
Maître-Assistant — Eeckhoutte
Maître-Assistant — Mme Benard
Hygiène, Inspection, Contrôle et Technologie des Denrées alimentaires d'origine animale

Chaire de Parasitologie et Maladies Parasitaires.
Professeur titulaire — MM. Brizard
Maître de Conférences, non Chef de Service — Dorchies
Zoologie appliquée - Parasitologie externe
Parasitologie interne - Clinique

Chaire de Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores.
Professeur titulaire — MM. Florio
Professeur sans Chaire — Lescure
Maître-Assistant agrégé — Guelfi
Séméiologie et Pathologie Médicale des Equidés et Carnivores
Législation Vétérinaire et Déontologie Clinique

Chaire de Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour
Professeur titulaire — MM. Tournut
Professeur sans Chaire — Espinasse
Maître-Assistant — Bézille
Séméiologie et Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour Clinique
Clinique ambulatoire

Chaire de Pathologie Chirurgicale.
Professeur titulaire — MM. Cazieux
Maître-Assistant — Dickelé
Maître-Assistant — Genevois
Propédeutique et Séméiologie Chirurgicale
Technique Chirurgicale - Pathologie Chirurgicale

Chaire de Pathologie de la Reproduction.
Professeur titulaire — MM. Berthelon
Professeur sans Chaire — Royal
Maître-Assistant — Tainturier
Séméiologie et Propédeutique
Pathologie de la Reproduction Obstétrique Clinique

Chaire de Maladies Contagieuses - Zoonoses Législation Sanitaire.
Professeur titulaire — MM. Saurat
Maître de Conférences non Chef de Service — Chantal
Maître-Assistant — M. Ganière
Maladies Contagieuses - Zoonoses
Législation Sanitaire

Chaire de Pathologie générale - Microbiologie Immunologie.
Professeur titulaire — MM. Lautié
Maître-Assistant — Meignier
Microbiologie - Immunologie - Pathologie générale

Chaire de Zootechnie et Economie Rurale.
Professeur titulaire — MM. Queinnec
Maître-Assistant — Darre
Ethnologie - Génétique appliquée - Hygiène générale
Zootechnie - Elevage
Economie générale et des Productions animales

Chaire d'Alimentation.
Professeur titulaire — MM. Faliu
Professeur sans chaire — Griess
Maître-Assistant — Paragon
Botanique appliquée et Bromatologie
Agronomie Alimentation

COURS COMPLEMENTAIRES — CHARGES D'ENSEIGNEMENT

MM. les Professeurs ANGELIER, ARMENGAUD, BAZEX, BENQUET, BLANC, BOURBON, CANDAU, CHANCHUS, COMBES, COMBRET, FERNET, LAGARRIGUE, LARROUY, MONIER, RIVES.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole en date du 13 juin 1924)

À MES PARENTS

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

À TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

À NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

Hommages très respectueux.

À NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR FLORIO

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Directeur honoraire des Ecoles Nationales Vétérinaires de Toulouse et de Lyon,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Ordre National du Mérite.

Qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre travail et de nous conseiller avec bienveillance.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et de notre respectueuse considération.

MONSIEUR LE PROFESSEUR FARGEAS

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

Que nous remercions d'avoir bien voulu accepter de faire partie de notre Jury de thèse.

Hommages reconnaissants.

À TOUS NOS MAÎTRES

DE

L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

CHAPITRE I
GENERALITES

I - INTRODUCTION

Il existe dans les manifestations d'un état d'hypercorticisme un véritable polymorphisme qui témoigne de la multiplicité des fonctions assurées par le cortex surrénal. Selon l'action biologique et l'expression clinique liée à la nature de l'hormone produite en excès, on distingue classiquement trois syndromes endocriniens d'hyperfonctionnement du cortex surrénalien :

- le syndrome de Conn ou hyperaldostéronisme,
- les hypercorticismes androgéniques (virilant ou féminisant),
- le syndrome de Cushing ou hyperépinéphrie corticale ou hypercorticisme métabolique, conséquence d'une sécrétion exagérée de glucocorticoïdes.

Les deux premières entités pathologiques étant à la différence de l'homme peu connues ou encore mal individualisées en pathologie canine, notre travail se propose de traiter uniquement des manifestations liées à l'hypersécrétion de glucocorticoïdes.

Après un bref historique, nous évoquerons dans un premier chapitre des rappels de physiologie du Cortex surrénal avec quelques particularités chez le chien. Nous envisagerons ensuite successivement l'étude des tests biologiques, l'étude étiologique et pathogénique de ce syndrome. Dans les chapitres suivants seront décrits les aspects cliniques, anatomo-pathologiques, les éléments de diagnostic et les possibilités du traitement de cette affection.

II - HISTORIQUE

L'hypercorticisme métabolique a tout d'abord été décrit chez l'homme par CUSHING en 1932 [27], tandis que la

première observation chez le chien a été faite par VERSTRAETE et THONNEN en 1939 [106]. Ce sont cependant COFFIN et MUNSON [22], en rapportant l'observation de nombreux cas, qui ont révélé l'existence chez le chien d'un syndrome endocrinien bien individualisé et identifiable grâce à ses manifestations cliniques et biologiques.

Depuis, plusieurs travaux détaillés ont été publiés dans la littérature scientifique pour compléter les connaissances sur ce syndrome et établir que celui-ci est tout à fait comparable à la maladie humaine [19], [66], [88], [90], [97].

III - DÉFINITION

Par syndrome de CUSHING, on désigne actuellement tout un ensemble de manifestations cliniques et biologiques résultant d'une hypersécrétion de glucocorticoïdes d'origine cortico-surrénalienne.

*
* *

CHAPITRE II

ETUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA CORTICO-SURRENALE : QUELQUES PARTICULARITES CHEZ LE CHIEN

I - DONNÉES MORPHOLOGIQUES

Les glandes surrénales sont situées chez les mammifères au contact des reins. Elles constituent un complexe endocrinien bi-glandulaire non innervé, formé par l'association de deux organes distincts : la cortico-surrénale et la médullo-surrénale, différentes dans leur anatomie comparée, leur structure histologique, leur développement et leurs fonctions.

La cortico-surrénale occupe une position superficielle et représente en volume plus de 4/5 de la glande surrénale. Elle est microscopiquement de structure non homogène dans laquelle on distingue classiquement trois portions :

• en partie périphérique : la zone glomérulée formée de cellules disposées en massifs arrondis ou glomérules chez l'homme, en arcs chez d'autres espèces, cette disposition lui conférant le nom de zone arciforme.

• en partie moyenne : la zone fasciculée occupant chez le chien, 60 % du volume du cortex surrénal. Elle est constituée de cellules disposées en travées sensiblement parallèles, et caractérisée par rapport aux autres couches, par une plus grande richesse en phospholipides, cholestérol et acide ascorbique.

• en partie profonde : et au contact de la médullo-surrénale (lieu de synthèse des catécholamines) : la zone réticulée formée de cellules agencées en travées non orientées. Elle occupe chez le chien 15 % du volume du cortex.

A chacune de ces trois zones correspond une spécialisation dans l'élaboration des hormones qui sont respectivement les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les diverses hormones sexuelles.

II - LES HORMONES DU CORTEX SURRÉNAL

A - GENERALITES

1°) Historique :

Leur importance vitale est attestée par les accidents qui suivent la surrénalectomie bilatérale chez l'animal d'expérience.

Dès 1930, HARTMANN et BROWNELL, SWINGLE et PFIFFNER montrent que la restitution de fonction chez de tels animaux et l'amélioration dans certains cas d'hypofonctionnement du cortex surrénal (maladie d'ADDISON), sont possibles par l'administration d'un extrait actif de la cortico-surrénale : la Cortine. Ce qui n'est pas le cas avec l'adrénaline et les extraits médullo-surrénaliens.

A partir de 1934, grâce aux travaux de KENDALL, PFIFFNER et WINTERSTEINER puis REICHSTEIN, commence la période d'isolement, d'identification et de classification des hormones cortico-surrénales et des molécules apparentées.

Une cinquantaine de molécules possédant en commun le noyau du cholestérol, et pour cela, appelées stéroïdes, ont ainsi été isolées du cortex surrénal. Une grande majorité de ces stéroïdes est constituée par des métabolites intermédiaires intracellulaires alors qu'un très petit nombre seulement est normalement sécrété dans le sang.

Parmi ces composés, trois hormones apparaissent comme les produits physiologiques fondamentaux du cortex surrénal :

- le cortisol : ou hydrocortisone (ou composé F), isolé en 1937 par REICHSTEIN, et en 1938, par KENDALL.
- la corticostérone : ou composé B, isolé en 1933 par les mêmes auteurs.
- l'aldostérone : isolé en 1932 par TAIT et SIMPSON, puis WETTSTEIN et REICHSTEIN.

2°) Définition - Structure :

Sous le terme Hormones cortico-surrénaliennes, on désigne des composés de structure stéroïdique en C 21, jouant un rôle fondamental dans le métabolisme glucidique par

les glucocorticoïdes, et dans le métabolisme hydrominéral par l'intermédiaire des minéralocorticoïdes.

La glande cortico-surrénale élabore aussi des hormones sexuelles ; progestinogènes, oestrogènes et androgènes qui ne répondent pas à la définition précédente. Cependant leur importance dans les processus pathologiques n'est pas négligeable car leur synthèse peut s'intensifier dans certaines altérations fonctionnelles de la cortico-surrénale.

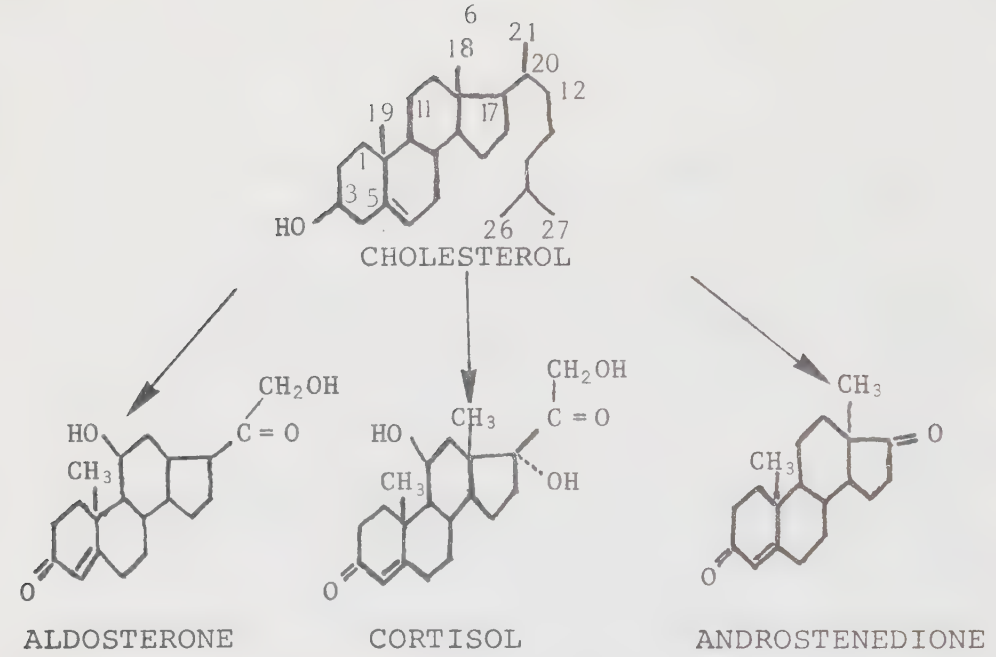
D'un point de vue structural, les cortico-stéroïdes ont en commun le noyau cyclopentanophénantrène du cholestérol. Toutes ces hormones possèdent :

- sur le carbone 3 une fonction cétone,
- en 4 - 5, une double liaison,
- en C 20, une fonction cétone,
- en C 21, une fonction alcool primaire (l'ensemble formant un groupement α-cétol).

Elles diffèrent les unes des autres par la présence ou l'absence sur les carbones 11 et 17 de fonctions oxygénées (alcooliques ou cétoniques).

En outre, celles qui jouent un rôle physiologique majeur sont 11 β-hydroxylées.

Nous n'envisagerons, dans le cadre de cette étude que la représentation de la structure de base des principales hormones et du cholestérol dont elles dérivent.



LES PRINCIPALES HORMONES CORTICO - SURRÉNALES

3°) Classification :

Les hormones cortico-stéroïdes sont généralement classées en fonction de leur rôle biologique en trois groupes principaux :

- les minéralo-corticoïdes,
- les glucocorticoïdes,
- et les hormones sexuelles.

Cette classification d'ALLBRIGHT est commode mais en réalité, les frontières entre les actions exercées par les divers composés ne sont pas aussi tranchées.

B - LES MINERALOCORTICOIDES

L'aldostérone est le minéralcorticoïde le plus important. Il a été identifié chez le chien en même temps que la 11-désoxycorticostérone (DOC) et d'autres stéroïdes par FARREL et COLL. [35]-[36]-[37]. C'est un produit de sécrétion de la zone glomérulée dont l'intervention dans la régulation du métabolisme hydrominéral représente la fonction vitale de la cortico-surrénale. Cette hormone diffère des autres stéroïdes en ce qu'elle possède une fonction aldéhyde en C 18. En solution, la forme tautomérique 11-hémiacétalique est la plus répandue.

Par son action au niveau du tube urinaire, l'aldostérone augmente la résorption active du sodium, et, par voie de conséquence, celle du chlore et de l'eau. Elle favorise la sortie du potassium cellulaire et secondairement celle des phosphates. Par rapport aux glucocorticoïdes, elle a une action minime sur le métabolisme des hydrates de carbone et des protides, une action anti-inflammatoire nulle. Notons enfin, qu'elle n'inhibe pas la sécrétion d'ACTH par l'antéhypophyse. Cette hormone n'existe dans le plasma qu'à très faible concentration de l'ordre de 0,01 µ g/100 ml. chez l'homme combinée à l'albumine. La sécrétion quotidienne moyenne étant pour un homme adulte, comprise entre 5 et 130 µ g.

L'aldostérone est ensuite détruite dans le foie et ses métabolites glycuro-conjugués sont excrétés dans l'urine où l'on ne trouve qu'une très petite quantité d'aldostérone libre.

La 11-désoxycorticostérone désignée par le sigle DOC n'est pas une hormone car on ne la trouve pas dans le sang veineux surrénalien. Elle possède un pouvoir de rétention 30 fois moins grand que celui de l'aldostérone dont elle est le métabolite précurseur mais entraîne une perte potassique relativement plus importante.

C - LES GLUCOCORTICOIDES

1°) Généralités :

Le corticol et la corticostérone sont les principaux glucocorticoïdes sécrétés par la zone fasciculée et réticulée de la cortico-surrénale.

Le cortisol ou hydrocortisone correspond au composé F de KENDALL ; il diffère de la corticostérone ou composé B par une hydroxylation en C 17, mais son oxydation par déshydrogénation en C 11 conduit à la Cortisone ou composé E.

En raison de leur similitude d'action, de leur parenté chimique et du fait qu'ils présentent généralement une fonction oxygénée sur le carbone 11, à laquelle certains auteurs rattachent leurs propriétés biologiques, on désigne les composés de ce groupe sous le nom de 11 oxystéroïdes.

La prépondérance de l'une ou de l'autre varie selon les espèces animales. C'est ainsi que chez l'homme et le chien, le cortisol est le principal glucocorticoïde présent dans le sang alors que chez le rat, l'hormone majeure est la corticostérone [104]-[71]. Le rapport plasmatique $\frac{\text{cortisol}}{\text{corticostérone}}$ a été établi chez ces différentes espèces, il est par exemple de $\frac{8}{1}$ chez l'homme avec une sécrétion quotidienne comprise entre 5 et 30 mg pour le cortisol, entre 2 et 5 mg pour la corticostérone. Chez le chien le rapport est de 3,39/4 avec de légères variations individuelles [49], la sécrétion quotidienne moyenne dans l'espèce canine étant de 6,6 mg [47].

2°) Rôles biologiques des glucocorticoïdes :

L'importance de ces hormones est confirmée par le fait qu'elles rétablissent chez un animal décapsulé la charge normale du foie et des muscles en glycogène, même en l'absence d'une alimentation non glucidique. En outre elles maintiennent l'équilibre glycémique même si l'animal est soumis au jeûne. Ces effets ne sont pas obtenus avec l'aldostérone, ce qui démontre le caractère spécifique du cortisol et de la corticostérone.

L'intervention des glucocorticoïdes et principalement du cortisol dans la régulation des principaux métabolismes et sur certains appareils constitue leur rôle physiologique principal [14]-[15]-[7].

a) Les effets métaboliques :

L'action du cortisol sur le métabolisme des glucides, protides et lipides va aboutir, par des effets différents, à une même finalité physiologique.

- action sur le métabolisme des glucides : les glucocorticoïdes sont des hormones à activité hyperglycémiante. Ils favorisent la néoglycogenèse et la néoglucogenèse hépatiques à partir d'acides aminés glucoformateurs issus du catabolisme des protéines, les protéines en question pouvant provenir en partie des tissus périphériques notamment des muscles. Leur action se traduit par une diminution de la consommation tissulaire périphérique du glucose s'opposant de ce fait à celle de l'insuline.

En outre, la libération du glucose à partir du glycogène sous l'action de l'adrenaline ou du glucagon exige la présence "permissive" du cortisol.

- **action sur le métabolisme protidique** : les glucocorticoïdes accroissent le catabolisme protidique : ce qui se traduit, sur le plan biologique, par une balance azotée négative et une augmentation d'acides aminés libres dans le sang. Une partie sera transformée en glucose et l'autre éliminée dans l'urine sous forme de déchets azotés. Le cortisol augmente aussi l'activité des enzymes du catabolisme protidique comme les transaminases.

- **action sur le métabolisme des lipides** : l'action du cortisol est lipolytique par effet direct et par inhibition de la phospho-di-estérase spécifique de l'AMPC ; cette action provoque la libération d'acides gras libres et de glycérol.

Elle est aussi anti-lipogénique par inhibition de la captation du glucose et donc diminution du glycérol phosphate. Chez un sujet normal, ces actions sont contrées par l'insuline qui réalise l'équilibre entre lipogenèse et lipolyse. La redistribution particulière des graisses au cours de la maladie de CUSHING est due aux faits que l'action de l'insuline prédominerait dans les régions riches en graisse et que celle du corticol prédominerait dans les régions pauvres en graisse [40].

- **action sur le métabolisme hydro-électrolytique** : par des mécanismes encore mal connus, le cortisol augmenterait le débit de filtration glomérulaire et favoriserait à faible dose l'excrétion urinaire du sodium et du potassium. Par ailleurs, il augmente la production d'angiotensinogène, d'où formation accrue d'angiotensine qui peut à son tour, augmenter la sécrétion d'aldostérone. A forte dose, le cortisol agit comme l'aldostérone, provoquant une rétention de sodium et une excrétion accrue de potassium. Le cortisol aurait aussi une action anti-diurétique dont le mécanisme demeure assez imprécis : selon BAISSET et MONTASTRUC il s'agirait d'une action antagoniste du cortisol vis-à-vis de l'hormone anti-diurétique hypophysaire ou ADH lors de la résorption de l'eau par les portions distales du tube urinaire.

b) Les effets tissulaires essentiels :

- le tissu osseux : à forte dose, le cortisol ralentit la croissance à la fois par action périphérique et par action centrale en diminuant la sécrétion d'hormone de croissance. L'ostéoporose est un fait connu de la maladie de CUSHING aussi bien chez l'homme que chez le chien [28]. Elle est due accessoirement à l'augmentation de la calciurie, à la diminution de l'absorption intestinale de calcium mais surtout à l'hypercatabolisme protidique.

- le tissu hématopoiétique : l'excès de glucocorticoïdes modifie le nombre des cellules sanguines circulantes dans le sens d'une éosinopénie, lymphopénie, leucocytose neutrophile et polyglobulie.

- le tissu lymphoïde : par son action catabolique, le cortisol à forte dose diminue la masse de tous les tissus lymphoïdes et le nombre des lymphocytes circulants. Cette action se répercute essentiellement sur le système de défense immunitaire, notamment sur la production d'anticorps puis sur le système de défense tissulaire diminuant ainsi la réponse des tissus aux agressions microbiennes :

- le tissu cardio-vasculaire : les glucocorticoïdes sont hypertenseurs de trois façons possibles :

* par une éventuelle rétention sodée,
* par une action permissive sur les catécholamines,
* par augmentation de la production hépatique d'angiotensinogène, précurseur de la rénine.

c) Action sur le collagène, l'inflammation et l'allergie :

A forte dose, les glucocorticoïdes se comportent comme des anti-inflammatoires par inhibition de l'activité du tissu collagène et de la diapédèse des leucocytes. Ils se comportent aussi comme des anti-allergiques en diminuant les réactions dues à la libération de la sérotonine. Toutes ces propriétés expliquent, en grande partie, leur utilisation thérapeutique.

D - LES STEROIDES SEXUELS

- D'un point de vue structural, ils possèdent, à la place de la chaîne latérale en C 17 une fonction cétone constituant ainsi le groupe des 17 cétostéroïdes.

- A l'état normal, la zone fasciculée et réticulée de la cortico-surrénale sécrète, dans les deux sexes, des hormones à activité androgénique : la 11-β-hydroxyandrostènedione, l'androstenedione et le sulfate de déhydroépiandrostérone. Leur activité est semblable à celle de l'hormone mâle la testostérone dont elle ne diffère que quantitativement ; l'hypersécrétion de ces androgènes surrénaliens associée à celle des glucocorticoïdes est parfois invoquée pour expliquer certaines manifestations cliniques. Enfin, on a isolé, mais à des taux très faibles, des stéroïdes identiques aux hormones de l'ovaire. On sait aussi que la cortico-surrénale des chiens est capable de sécréter des oestrogènes en petite quantité [33].

III - SÉCRÉTION ET MÉTABOLISME DU CORTISOL

A - BIOSYNTHESE

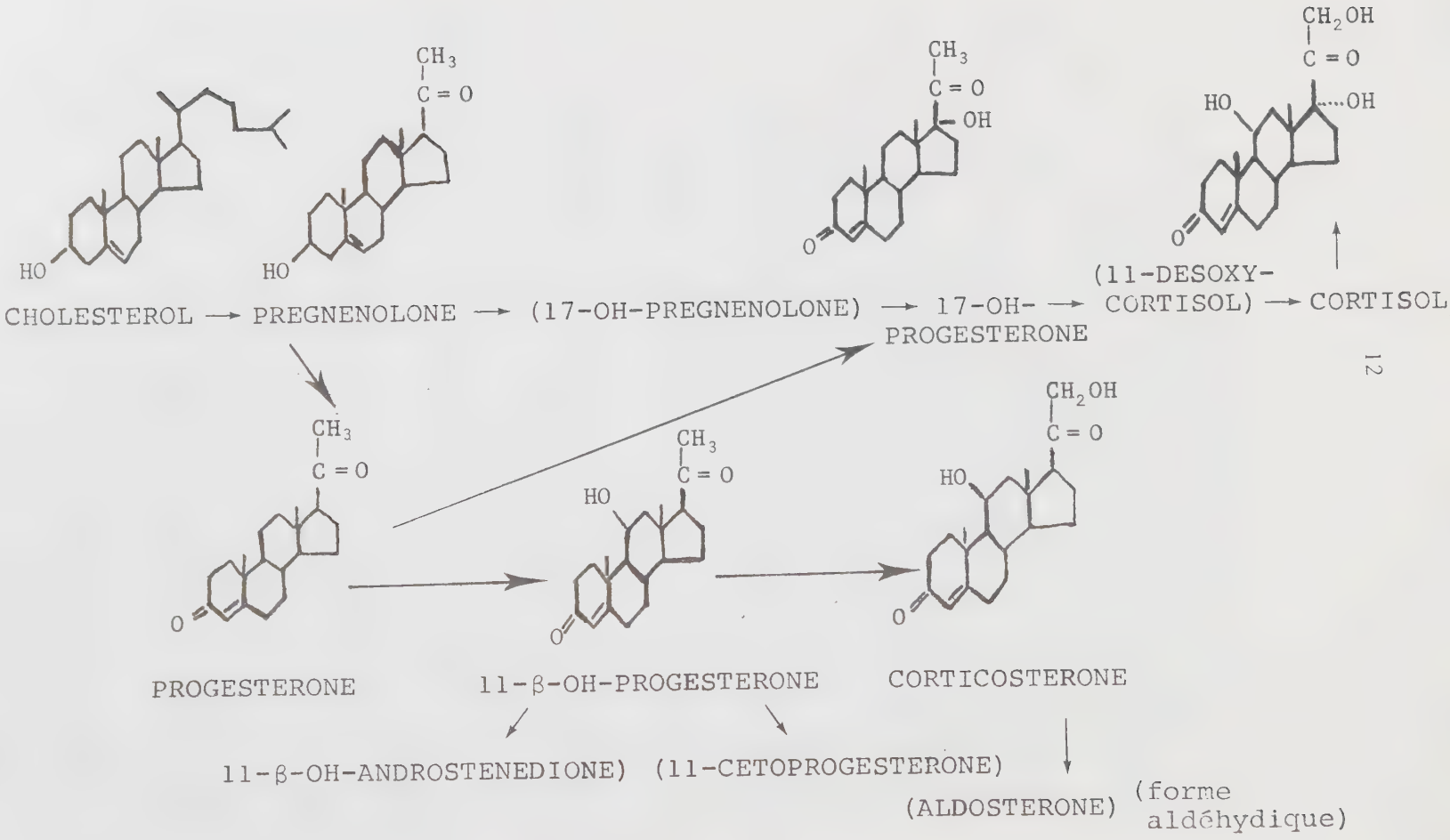
Les connaissances acquises sur la synthèse des corticostéroïdes en général et du cortisol en particulier reposent sur l'utilisation de nombreux procédés :

- les techniques de chromatographie (en couche mince et en phase gazeuse), de spectrophotométrie et de spectrométrie de masse ont facilité l'identification de petites quantités de stéroïdes.

- le marquage de précurseurs par le carbone 14 [42] ou le tritium a permis d'élucider les différentes étapes de la filière biogénétique.

- les études d'histo-enzymologie ont démontré que le lieu de cette biosynthèse était exclusivement la cortico-surrénale. Elles ont mis aussi en évidence l'existence de nombreuses enzymes dont certaines sont spécifiques du cortex :

• une 18 aldolase d'origine glomérulaire impliquée uniquement dans la synthèse de l'aldostérone.


CHOLESTEROL
PREGNENOLONE
(17-OH-PREGNENOLONE)
17-OH-PROGESTERONE
(11-DESOXY-CORTISOL)
CORTISOL
PROGESTERONE
11-β-OH-PROGESTERONE
CORTICOSTERONE
11-β-OH-ANDROSTENEDIONE)
(11-CETOPROGESTERONE)
(ALDOSTERONE)
(forme aldéhydique)

• une C 11, C 21 et surtout une 17-α-hydroxylase intervenant dans la formation des glucocorticoïdes.

La synthèse du corticol s'effectue au niveau des couches internes (fasciculée et réticulée) de la corticosurrénale. Elle se fait principalement à partir du cholestérol sanguin et accessoirement à partir de 15 molécules d'acétate fabriquées dans la glande.

C'est par conséquent à partir du cholestérol véritable substrat de départ que seront considérées les principales étapes de cette biosynthèse.

Il a été démontré que le cortex surrénal du chien pouvait convertir de la même façon le cholestérol et corticostérone [66]. De nombreux composés ont été ainsi identifiés au niveau du sang veineux surrénalien. Il s'agit de la 17-hydroxyprégnénolone [20], 17-hydroxyprogestérone [1], 11-cétoprogestérone, 11-hydroxyprogestérone et 11-hydroxyandrosténedione [80]. Depuis le connaissance de ces données, les étapes de la biosynthèse chez le chien sont proposées par SIEGEL selon le schéma ci-contre [94].

B - SECRETION ET TRANSPORT

1°) Sécrétion :

En raison du nombre important de molécules de structure chimique voisine, avec ou sans signification hormonale, des problèmes d'ordre qualitatif et quantitatif se posent pour déterminer avec précision le débit sous lequel le cortex surrénal sécrète le cortisol et les diverses hormones qu'il élabore.

Chez le chien, 6,6 mg/j de cortisol sont déversés dans le sang [87], à titre de comparaison, l'homme a des valeurs comprises entre 5 et 30 mg/j, soit 5 à 30 µg par 100 ml de plasma. Le débit de cette sécrétion est variable, dans l'espèce humaine ou canine. Il suit un rythme nycthéméral lui-même en relation avec le rythme circadien de la sécrétion d'ACTH. Chez le chien, le taux de sécrétion est maximum à 8 h et minimum à 17 h [87]. La concentration moyenne chez l'homme entre 6 h et 8 h est de 15 µg/100 ml de plasma, elle diminue régulièrement pour tomber à 3 µg/100 ml entre

minuit et 3 h du matin. Ce débit s'adapte aux besoins de régulation de l'organisme : régulation de l'équilibre hydrominéral, du métabolisme, adaptation, défense,...

2°) Transport :

Le cortisol se trouve dans le sang circulant sous deux formes :

- une forme libre, biologiquement active, représentant 5 % du cortisol total.

- une forme combinée, la plus importante (95 %) en équilibre avec la précédente. La liaison se fait de façon réversible avec une α 1 globuline spécifique synthétisée au niveau du foie et lorsque celle-ci est saturée, avec l'albumine. Cette globuline plasmatique est encore appelée transcortine ou CBG ("corticostéroïde-binding-globunin"). Ce type de combinaison correspond à un véritable système tampon évitant ainsi des variations trop rapides de la concentration plasmatique de l'hormone libre.

C - CATABOLISME

Chez l'homme comme chez le chien, [43], la quasi-totalité du cortisol est dégradée par le foie. Les dérivés issus de ce processus subissent une glycurono-conjugaison avant d'être éliminés par l'urine. L'étude des catabolites urinaires du cortisol nous conduit nécessairement à considérer les différences qui existent entre les deux espèces ; d'une part pour signaler les particularités chez le chien, d'autre part, pour mieux comprendre le choix des méthodes de dosage que nous envisagerons dans un autre chapitre.

• chez l'homme : 85 % environ des catabolites urinaires du cortisol sont représentés par les dérivés 17-hydroxy-stéroïdes. 60 % d'entre eux sont caractérisés par l'existence d'une fonction cétone en C 20 ; ce sont les dérivés 17, 21 dihydroxy, 20-cétoniques. Les 25 % restant sont représentés par les dérivés 17, 20, 21 trihydrostéroïdes. Le reste des catabolites étant constitué par le groupe des 17-cétostéroïdes. Ces dérivés résultent du catabolisme d'une fraction du cortisol, des androgènes gonadiques et surrénaliens.

• chez le chien : à la différence de l'homme, le cortisol n'est jamais éliminé sous forme de 17-cétostéroïdes [42]-[94]. Ces catabolites dérivent essentiellement des androgènes surrénaliens. Des expériences de castration conduites par BOST et BLANDIN [10] ont démontré qu'il n'y avait pas de grosses modifications de l'excrétion des 17-cétostéroïdes quel que soit le sexe. Par ailleurs, GLENN et HEFTMAN [41] ont réalisé des travaux qui tendent à montrer qu'une certaine quantité de 17-cétostéroïdes pourrait provenir du catabolisme normal des oestrogènes.

Par conséquent, la totalité du cortisol est éliminée sous forme de composés 17-hydroxystéroïdes dont 60 % sont réduits en C 20 et constituent les dérivés 17, 20, 21-trihydroxystéroïdes. (voir schéma page 16).

D - MECANISME DE REGULATION : ROLE DE L'ACTH

1°) Régulation :

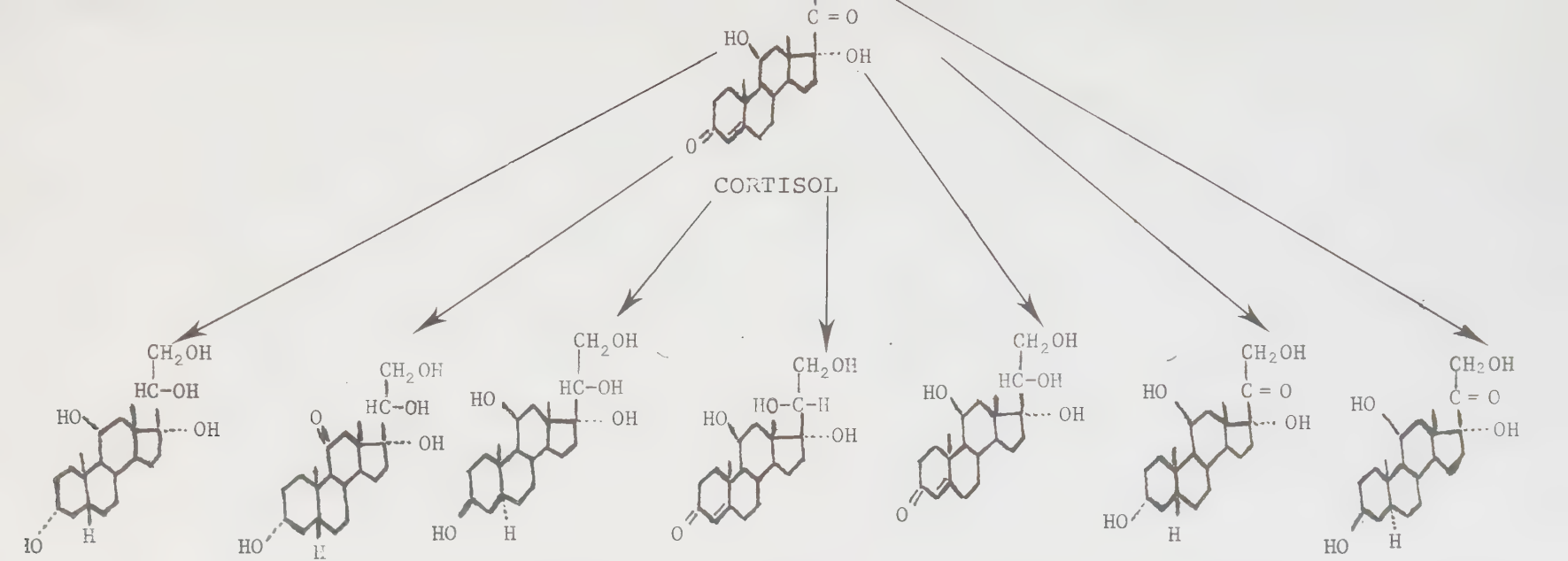
La régulation de la sécrétion de cortisol est sous la dépendance du système hypothalamo-hypophysaire. Elle se fait par l'intermédiaire de l'ACTH, ou "adréno-corticotrophine-hormone", hormone antéhypophysaire de nature peptidique, sécrétée par les cellules acidophiles ou cellules ε de la "pars distalis". La sécrétion d'ACTH est elle-même hypothalamo-dépendante du CRF ou "corticotrophine releasing factor". Ces derniers empruntent le système porte hypophysaire pour déclencher la libération d'ACTH par les cellules corticotropes. Enfin, la sécrétion du système hypothalamo-hypophysaire est influencée à son tour par le taux plasmatique de cortisol selon un mécanisme de rétro-contrôle négatif ou "feed-back" négatif. (voir schéma page 17).

2°) Rôle de l'ACTH :

Il est bien connu que l'action de l'ACTH se traduit au niveau du cortex surrénal par une augmentation du poids et du nombre des cellules souches. Actuellement il est établi que l'ACTH intervient au stade initial de la biogenèse du cortisol, au moment de la transformation du cholestérol en prégnénolone. Récemment, on a signalé l'intervention possible de l'ACTH sur la synthèse du cholestérol à partir de l'acétate et sur la synthèse d'enzymes, notamment une desmolase. Schématiquement, l'action de l'ACTH se résume de la façon suivante (voir schéma page 18).

*

* *



17, 20, 21, TRIHYDROSTEROIDES

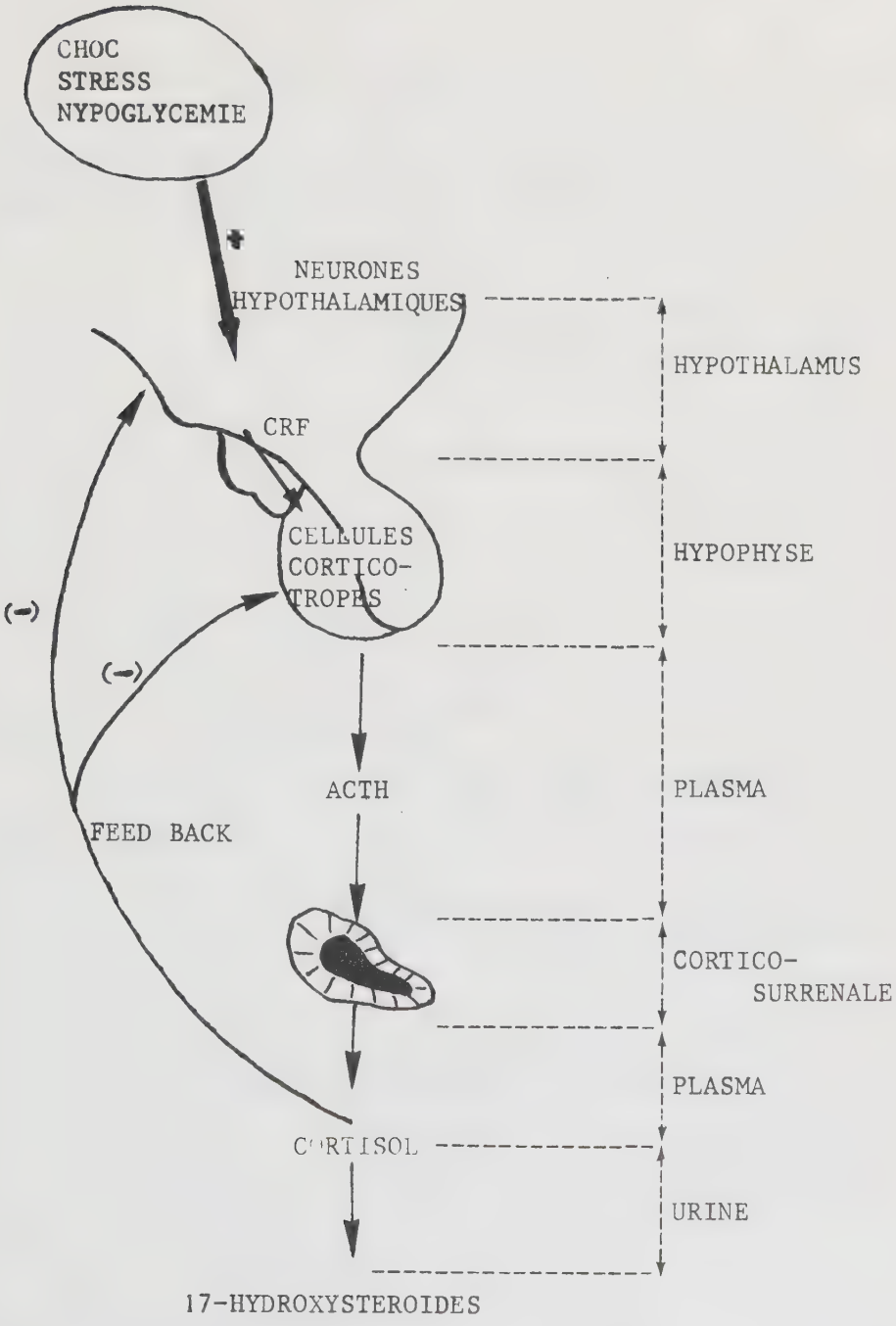
17, 21, DIHYDRO, 20 CETOSTEROIDES

méthode de PORTER et SILBER

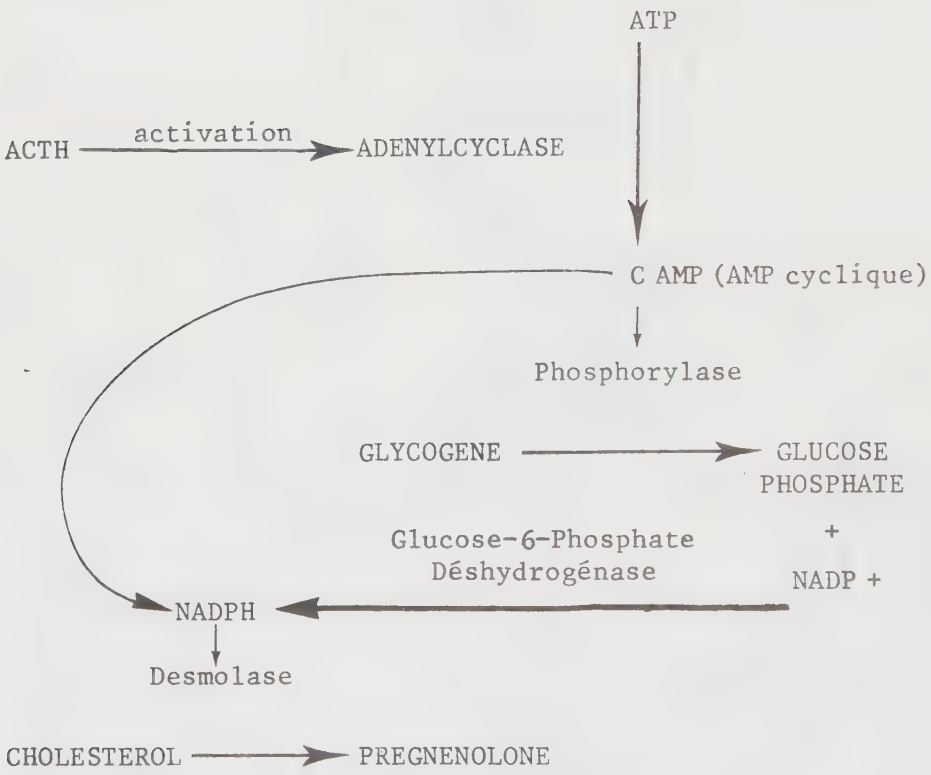
17-HYDROXYSTEROIDES

méthode de NORYMBERSKI et SIEGEL

DOSAGE DES CATABOLITES URINAIRES DU CORTISOL CHEZ LE CHIEN



RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION DU CORTISOL CHEZ LE CHIEN



MÉCANISME D'ACTION DE L'ACTH

CHAPITRE III

TESTS BIOLOGIQUES D'EXPLORATION DE LA FONCTION GLUCOCORTICOIDE DU CORTEX SURRENAL : UTILITE DANS LE DIAGNOSTIC

I - LES ÉPREUVES STATIQUES

A - DOSAGE DES GLUCOCORTICOIDES CHEZ LE CHIEN

Parmi les nombreuses méthodes décrites nous ne ferons qu'évoquer succintement celles utilisées, soit pour déterminer des valeurs normales, soit celles présentant un intérêt pratique dans le diagnostic de laboratoire, et enfin celles qui sont réservées à des laboratoires spécialisées.

1°) Les techniques :

Les procédés les plus couramment utilisés font appel à la méthode fluorimétrique conventionnelle et récemment, à la méthode isotopique.

- La première méthode utilise la propriété des glucocorticoïdes de donner une fluorescence verte en milieu acide. Elle a largement été employée chez le chien par RIJNBERK & COLL. [88], puis plus tard par HALLIWELL [47] dont nous exposons brièvement la technique : on recommande d'effectuer un prélèvement matinal (vers 9 h) de 5 ml sang sur héparine à partir d'animaux placés dans des conditions telles qu'ils ne subissent aucune excitation ni stress. Après séparation du plasma par centrifugation le dosage est effectué selon la méthode de MATTINGLY modifiée [72]. 2 ml de plasma sont repris et mis dans des tubes de verre de 20 ml en présence de 15 ml de chlorure de méthylène. A cette opération fait suite une rotation manuelle des tubes pendant 20 mn, puis une centrifugation à 3000 tours/mn pendant 5 mn. La lecture se fait entre 6,5mn et 7,5 mn après le mélange avec le réactif fluorescent.

- VAN DER VIES propose une méthode de séparation des glucocorticoïdes par des solvants appropriés avant le dosage

fluorimétrique [104]. Le principe repose sur la différence de répartition de ces corticoïdes en fonction de leur coefficient d'affinité pour l'eau et le tétrachlorure de carbone. Le cortisol se retrouvant en phase aqueuse avec des quantités négligeables de corticostérone.

- STEWART & COLL. dosent les deux corticoïdes à partir d'un prélèvement unique [99]. Le principe repose sur le fait que le temps nécessaire pour obtenir une fluorescence maximum en présence d'un mélange acide sulfurique - éthanol est différent pour le cortisol et la corticostérone.

- Citons enfin une nouvelle méthode de détermination quantitative des glucocorticoïdes au niveau du plasma et des extraits de glandes surrénales de nombreuses espèces (rat, chien, lapin....) [71]. Cette technique mise au point au Japon par MITSUO, MATSUMURA & COLL. est de réalisation plus complexe que les précédentes mais demeure intéressante au titre de la recherche, car elle a été expérimentée sur un matériel biologique très varié. C'est une méthode fluorimétrique de dosage du cortisol et de la corticostérone à partir d'un même prélèvement. On utilise différentes proportions d'un mélange acide sulfurique - éthanol pour déterminer la fluorescence relative du cortisol et de la corticostérone. Les valeurs quantitatives sont obtenues par la résolution mathématique d'un système d'équation.

- La méthode isotopique ou "competitive protein binding method" a été utilisée chez le chien par HALLIWELL [47]. Elle s'inspire de la micro-méthode de MURPHY [75] et repose sur le principe d'une liaison compétitive avec la transcortine entre le cortisol marqué et le cortisol non marqué.

2°) Résultats - Discussion :

CAPEN [18], RIJNBERK [88] et HALLIWELL [47] aboutissent par la méthode fluorimétrique à des résultats moyens concordant, soit 6,8 µg de cortisol/100 ml de plasma, avec des valeurs comprises entre 2 et 15 µg/100 ml [47].

Par la méthode isotopique, HALLIWELL trouve 1,3 µg/100 ml de plasma avec des variations de 0,2 à 2,5 µg/100 ml.

- Plusieurs réflexions se dégagent de cette étude, les unes pour tenter d'expliquer la différence des résultats obtenus avec les deux méthodes, les autres pour établir un choix entre les techniques afin d'en déterminer la valeur sur le plan pratique. La méthode fluorimétrique donne des valeurs environ 3,3 fois supérieures à la méthode isotopique. Cela s'explique en partie par le rapport sous lequel existe le cortisol et la corticostérone dans le plasma du chien [49]. De plus, dans les conditions techniques proposées, la corticostérone produit une fluorescence 2,5 fois supérieure à celle du cortisol [72]. Signalons aussi que dans la méthode isotopique l'intervention de facteurs exogènes est négligeable [75], alors que dans la méthode fluorimétrique des composés plasmatiques ayant une fluorescence non spécifique interfèrent dans les résultats [47]. Sur le plan technique elles évitent les difficultés d'obtention des urines de 24 h chez le chien, dans la mesure où elles s'effectuent exclusivement à partir du plasma. Mais chacune possède ses avantages et ses inconvénients au niveau de la réalisation. La méthode isotopique, plus précise, demeure d'utilisation délicate et nécessite un matériel coûteux. Elle se justifie cependant dans des laboratoires spécialisés lors de vastes programmes de recherche [47]. La préférence va donc à la méthode fluorimétrique en raison de sa simplicité et de son équipement matériel moins onéreux. JAMES et TOWNSEND propose une semi automatisation de la technique dont les résultats chez le chien ont été satisfaisants et comparables à ceux évoqués par de nombreux auteurs [55].

B - DOSAGE DE L'ACTH PLASMATIQUE

La méthode radio-immunologique utilisée parfois chez l'homme est de réalisation complexe et n'a pas encore été introduite en pathologie canine.

C - DOSAGE DES CATABOLITES URINAIRES

1°) Les 17-cétostéroïdes :

a) dosage :

Le dosage de ces composés par la méthode de ZIMMERMAN est depuis longtemps utilisé dans le diagnostic de certains

troubles du cortex surrénal chez l'homme [114]. Le principe de cette méthode repose sur le dosage colorimétrique du composé violet-pourpre obtenu par l'action en milieu alcalin du métadinitrobenzène (réactif de ZIMMERMAN) sur les 17-cétostéroïdes. Chez le chien, de nombreux dosages ont été effectués par BOST et BLANDIN [10] dans les conditions techniques proposées par CALLOW [16]. La lecture se fait au photocolorimètre en lumière verte après correction de la longueur d'onde pour éviter l'interférence des chromogènes très abondants dans les urines de chien.

b) Résultats - Discussion :

Les chiffres varient suivant les méthodes de dosage utilisées par les différents auteurs. CALLOW trouve chez l'homme adulte une valeur moyenne de 15 mg/24 h et 10 mg/24 h chez la femme. BOST et BLANDIN, utilisant la méthode chez le chien, constatent une élimination très faible par rapport à l'homme : 0,5 à 2,5 mg/24 h, d'autres auteurs aboutissent à des résultats voisins [41]-[82]-[87]. Cependant, à l'inverse de ce qui existe dans l'espèce humaine, les chiennes excrètent des quantités supérieures aux mâles. D'autres estiment, au contraire, que les quantités excrétées sont identiques dans les deux sexes [41]-[87]. Notons enfin que l'injection de cortisol, ou de testostérone, n'entraîne aucune modification de la quantité des 17-cétostéroïdes excrétés dans l'urine [87].

Il ressort de ces données que le dosage de ces catabolites chez le chien porte sur des quantités tellement faibles et dont l'origine est si peu précise qu'il sera difficile d'apprécier les variations susceptibles de nous éclairer sur l'activité glucocorticoïde. Toutefois ce dosage est utilisé pour préciser dans certains cas l'étiologie du syndrome de CUSHING chez le chien [87]-[58]-[95].

2°) Les 17-hydroxystéroïdes :

a) dosage :

* **chez l'homme,** on évalue habituellement le taux des 17-hydroxystéroïdes urinaires selon deux méthodes colorimétriques :

- la méthode de PORTER et SILBER est la plus utilisée ;

elle dose les dérivés colorés obtenus par l'action de la phenylhydrazine et de l'acide sulfurique concentré [84]. Son expression quantitative porte uniquement sur les dérivés 17, 21 dihydroxy 20-cétoniques, soit environ 60 % des catabolites totaux du cortisol.

• la méthode indirecte d'APPLEBY et NORYMBERSKI repose sur la transformation des 17-hydroxystéroïdes en 17-cétostéroïdes par oxydation avce le bismutate de sodium et leur dosage par la réaction de ZIMMERMAN [2]. D'autres auteurs font appel à la même méthode mais préfèrent une oxydation par le métapériodate de sodium [38]-[73]-[89]. Cette méthode permet d'apprécier l'ensemble des 17-hydroxystéroïdes après avoir retranché le taux des 17-cétostéroïdes existants dosés au préalable.

* chez le chien, le dosage se fait tout d'abord dans des conditions particulières de prélèvement ; en raison des difficultés de recueillir la totalité des urines de 24 h, SIEGEL préconise l'utilisation de cages à métabolisme [94] ; mais dans ces conditions des rétentions urinaires peuvent se produire, nécessitant des cathétérismes répétés [47]. De plus ces opérations contraignantes risquent d'entraîner par un phénomène de stress une hypersécrétion passagère de glucocorticoïdes [87].

On recommande donc, pour éviter ces inconvénients, de laisser au chien un certain temps (24 à 48 h) pour s'adapter à son nouvel environnement puis d'effectuer des sondages aseptiques toutes les 3 à 6 heures, l'animal étant gardé en cage entre ces interventions. Trois méthodes sont utilisées pour doser les 17-hydroxystéroïdes urinaires dans l'espèce canine :

• SIEGEL utilise la méthode de NORYMBERSKI, légèrement modifiée à cause de la présence dans les urines des substances chromogènes [89]. Il dose la totalité des 17-hydroxystéroïdes et des 17-cétostéroïdes, considérant que ces derniers sont quantitativement insignifiants et qu'ils ne dépendent pas du catabolisme du cortisol [94]-[96].

• la méthode de NORYMBERSKI, classique, est utilisée par RIJNBERK dans les mêmes conditions que chez l'homme [88].

• WILSON & COLL. préconisent la méthode de PORTER et SILBER ; le dosage porte uniquement sur le tétrahydrocortisol (THF) et sur le 3-épiallo (THF) ; soit environ 30 % des catabolites urinaires du cortisol [110].

b) Résultats - Discussion :

METHODE UTILISEE PAR LES AUTEURS	CHIEN (mg/24h)	HOMME (mg/24h)
NORYMBERSKI [88]	3,8	8 - 20
PORTER ET SILBER [110]	0,86	6
NORYMBERSKI modifiée [94]	2,08	—

TAUX DES 17-HYDROXYSTEROIDES URINAIRES

Le dosage des 17-hydroxystéroïdes par l'une des méthodes présente par rapport à celui des 17-cétostéroïdes davantage d'intérêt. Il permet d'apprécier la fonction glucocorticoïde dans son ensemble, soit à la suite des épreuves d'exploration dynamique, soit lors d'un état d'hypercorticisme. En effet, l'augmentation exagérée de ces catabolites dans l'urine, traduit selon de nombreux auteurs, de façon certaine, une souffrance cortico-surrénale chez les chiens atteints de syndrome de CUSHING [18] [65]-[88]-[97]-[110].

II - LES ÉPREUVES DYNAMIQUES

Ces épreuves ont été utilisées dans l'espèce canine pour vérifier l'intégrité du cortex surrénal et du système hypothalamo-hypophysaire. Elles permettent de confirmer dans certains cas le diagnostic clinique et l'origine du syndrome de CUSHING. Ces tests reposent sur le dosage du

cortisol ou de ses catabolites urinaires, selon l'une des méthodes décrites précédemment, avant puis après stimulation ou freinage provoqués de la sécrétion cortico-surrénalienne ou hypophysaire [18]-[110]-[87]-[88]-[97]-[47].

A - STIMULATION PAR L'ACTH OU TEST DE THORN

1°) Variation des éosinophiles :

Ce test est de réalisation simple et demeure utile chez le chien, c'est dans cette mesure que nous en décrivons la méthode [11]-[69]. Les animaux sont maintenus à jeun pendant toute la durée de l'épreuve. Une incision superficielle de l'oreille permet de recueillir à l'aide d'une pipette 0,5 ml de sang que l'on dilue au 1/22 avec une solution dont la composition est la suivante :

- solution aqueuse d'éosine .....(à 2 %)..... 5 ml
- acétone ..... 5 ml
- eau distillée .....QS pour 100 ml

Les hématies ayant été préalablement détruites par l'acétone contenue dans la solution, la numération des éosinophiles se fait sur cellules de NAGEOTTE. Le sang de chien contient environ 10 000 globules blancs/m^3, dont 2 à 4 % d'éosinophiles. Cependant la numération doit absolument être pratiquée avant l'injection d'ACTH compte tenu des variations individuelles.

Il est recommandé en outre d'effectuer les mesures après 11 h pour éviter le phénomène d'éosinopénie matinale physiologique [46].

L'injection intra-musculaire d'une dose standard de 10 UI d'ACTH pour un chien de 10 à 35 kg, provoque en général 7 h après, une baisse des éosinophiles d'au moins 70 % de la valeur initiale chez un sujet normal.

2°) Le cortisol plasmatique :

La cortisolémie est déterminée par l'une des méthodes précédemment décrite avant puis 5 h après l'injection intra-musculaire d'ACTH à des doses inférieures à celles nécessaires pour obtenir une stimulation maximum. On estime cette dose à 20 UI pour les chiens de plus de 5 Kg et 10 UI.

pour un poids inférieur à 5 kg [47]. Dans de telles conditions on constate chez un chien normal une élévation du taux de cortisol de 33 % par la méthode fluorimétrique et 133 % par la méthode isotopique.

3°) Les 17-cétostéroïdes :

Les variations qui portent sur ces dérivés témoignent che le chien essentiellement de l'intégrité de la fonction androgénique des surrénales. Cependant au titre de la recherche étiologique de l'hypercorticisme, la réponse des 17-cétostéroïdes à l'ACTH permet d'établir selon SIEGEL une différence entre hyperplasie bilatérale et un néoplasme du cortex surrénal [97]. Le taux des 17-cétostéroïdes s'élève chez un chien normal de 0,14 à 3,97 mg/24 h [97]. Une augmentation modérée a été aussi observée à la suite d'une injection intraveineuse d'ACTH [88]-[101]. Ce résultat est en faveur, selon TEWELL, d'une intervention de l'ACTH dans la régulation de la sécrétion des androgènes surrénaliens [101].

4°) Les 17-hydroxystéroïdes :

On dose les 17-hydroxystéroïdes contenus dans les urines de 24 h avant d'injecter le jour suivant 20 UI d'ACTH retard par voie intramusculaire. Les urines sont ensuite recueillies pendant les deux jours qui suivent l'injection. Chez un chien normal on constate en moyenne une élévation double ou triple 24 h après l'injection. Dans les 24 h suivantes, les taux tendent à rejoindre les valeurs relevées avant l'administration d'ACTH [97]-[110].

B - FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE OU TEST DE LIDDLE

Selon un mécanisme de rétrocontrôle négatif, la déxaméthasone freine la sécrétion d'ACTH par l'ante-hypophyse. Cette action se traduit par une diminution du taux du corticol plasmatique et par conséquent de ses dérivés urinaires.

1°) Le cortisol plasmatique :

Il est préconisé de contrôler la cortisolémie avant l'administration le soir même de 0,1 mg/kg de poids vif de dexaméthasone par voie orale. Un nouveau dosage sera effectué le lendemain matin dans les conditions que nous

avons déjà précisées. Les valeurs obtenues sur des chiens normaux sont en moyenne de 3,5 µg/100 ml de plasma par la méthode fluorimétrique et 0,6 µg/100 ml par la méthode isotopique [47]. Quelle que soit la méthode utilisée, on aboutit en général, chez un chien normal à une diminution de la cortisolémie de l'ordre de 50 %.

2°) Les 17-hydroxystéroïdes urinaires :

Les variations de ces catabolites, à la suite de l'administration de dexaméthasone ont aussi été utilisées chez le chien pour établir une différence entre une hyperplasie du cortex surrénal ACTH dépendante, et une tumeur à fonctionnement autonome [88]-[66]. Les auteurs recommandent selon le poids de l'animal l'administration par voie orale de 4,6 à 8 mg par jour, pendant 3 jours ; à raison de 1/4 de la dose toutes les 6 heures.

Le test à la dexaméthasone provoque sur des sujets normaux une diminution de l'excrétion urinaire des 17-hydroxystéroïdes de l'ordre de 50 à 80 %.

C - TEST A LA METOPIRONE

La métopirone inhibe la synthèse du cortisol en bloquant l'étape fondamentale de la 11-β-hydroxylation [83]. La disparition du phénomène de rétro-contrôle négatif entraîne à son tour une hypersécrétion d'ACTH par l'antehypophyse. Parallèlement, il se produit une augmentation de l'élimination urinaire des 17-hydroxystéroïdes issus du catabolisme des précurseurs du cortisol et une synthèse accrue d'androgènes surrénaliens. SIEGEL utilise cette épreuve chez le chien en vue d'estimer la réserve d'ACTH hypophysaire et de rechercher l'origine tumorale de l'hypersécrétion du cortisol. Pour se faire, il préconise l'administration de métopirone par voie orale à raison de 100 mg/kg de poids vif.

Le taux des 17-cétostéroïdes totaux obtenus par transformation (oxydation) préalable des 17-hydroxystéroïdes en 17-cétostéroïdes selon la méthode de NORYMBERSKI, est déterminé le jour qui précède l'épreuve puis les deux jours suivants [95].

On constate chez un sujet normal une élévation du

taux de 50 % le jour qui suit l'administration de métopirone et de 100 % le jour suivant.

D - CONCLUSION : UTILITE DANS LE DIAGNOSTIC

Les différentes épreuves statiques et surtout dynamiques que nous avons étudiées ont fait l'objet de récentes applications dans l'espèce canine. Elles permettent d'une part d'interpréter les résultats normaux ou leur variations pathologiques, d'autre part de vérifier l'intégrité fonctionnelle du cortex surrénal et du système hypothalamo-hypophysaire. Il convient maintenant d'apprécier dans quelle mesure ces tests peuvent nuancer ou préciser l'origine de l'hypercorticisme chez le chien.

- La stimulation par l'ACTH ne modifie pas la cortisolémie et le taux des 17-hydroxystéroïdes urinaires : il s'agit alors d'un hypercorticisme primaire lié souvent à une tumeur du cortex surrénal. L'activité sécrétoire des cellules de la tumeur est dans ce cas autonome et indépendante de l'ACTH hypophysaire [95]-[97].

- La stimulation par l'ACTH se traduit par une élévation de la cortisolémie jusqu'à atteindre 180 à 400 % du taux initial [47]-[91] et une augmentation des 17-hydroxystéroïdes, jusqu'à 5 ou 6 fois la valeur normale [97]-[110]. Dans ce cas, l'activité hypersécrétante est soumise à l'action de l'ACTH : il s'agit d'un hypercorticisme secondaire d'origine hypophysaire.

- Lors d'hypercorticisme primaire, le freinage par la dexaméthasone est sans action sur l'activité autonome des cellules de la tumeur surrénalienne : il ne modifie donc pas le taux de cortisol et celui des 17-hydroxystéroïdes ; au contraire, lors d'hypercorticisme secondaire, RIJNBERK a observé une diminution du taux des 17-hydroxystéroïdes sur 7 chiens [88].

- Le test à la métopirone fournit des résultats peu utilisables. SIEGEL l'a pratiqué chez le chien dans les conditions précisées plus haut [97].

*
* *

CHAPITRE IV

ETUDE ETIOLOGIQUE DU SYNDROME DE CUSHING

I - ÉTIOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ L'HOMME

A - L'HYPERCORTICISME PRIMAIRE

Cette étiologie correspond à 35 % environ des cas de syndrome de CUSHING chez l'homme. L'hypersécrétion de cortisol est liée au développement d'une tumeur sécrétante bénigne ou maligne du cortex surrénal.

B - L'HYPERCORTICISME SECONDAIRE

L'hypersécrétion de cortisol fait suite à une sécrétion excessive d'ACTH hypophysaire. Cette action se traduit par une hyperplasie bilatérale non tumorale du cortex surrénal. Cette étiologie est la plus fréquente et se vérifie dans 60 % environ des cas.

L'origine de l'hypersécrétion d'ACTH a tout d'abord été attribuée à l'existence d'un adénome basophile de l'hypophyse [27]. Cependant, l'existence d'un syndrome de CUSHING sans tumeur hypophysaire d'une part, des examens détaillés des lésions hypophysaires d'autre part, ont conduit à une conception étiologique différente [12]-[76]-[81]-[65].

En effet, 40 % environ des cas d'hypercorticisme secondaire ne sont pas associés à une tumeur macroscopique ou histologique de la glande. Chez de tels sujets, les taux plasmatiques d'ACTH et de cortisol s'élèvent de façon modérée, tandis que disparaît le rythme circadien de la sécrétion d'ACTH.

Dans environ 50 % des cas, on ne note pas de modifications macroscopiques mais l'examen histologique révèle l'existence de micro-adénomes souvent basophiles, parfois chromophobes, plus rarement acidophiles. Dans de telles conditions, les taux d'ACTH et de cortisol augmentent de façon importante.

Enfin 10 % des cas d'hypercorticisme secondaire sont associés à l'existence d'une tumeur hypophysaire cliniquement et macroscopiquement décelable. Il s'agit le plus souvent d'adénome mixte constitué de cellules basophiles et chromophobes. Il n'est pas rare aussi de constater la présence d'adénomes macroscopiques à la suite d'une surrénalectomie bilatérale pratiquée à des fins thérapeutiques au cours de l'évolution d'un syndrome de CUSHING.

Se basant sur ces différents aspects lésionnels, de nombreux auteurs conçoivent une origine supra-hypophysaire avec intervention des C.R.F. hypothalamiques. Par ailleurs, la nature des cellules constitutives des tumeurs soulève un problème qui n'est pas encore résolu. En effet, les adénomes sont en grande majorité composés de cellules basophiles dont les caractères sont très voisins des cellules mélanotropes ou MSH et rarement de cellules corticotropes acidophiles. Pour tenter de répondre à cette dissociation entre la composition cellulaire des adénomes et leur relation avec un état d'hypercorticisme, BRICAIRE et COLL. proposent les hypothèses suivantes [12] : les cellules tumorales auraient une double activité secrétoire à la fois mélanotrope et corticotrope ou encore que l'hypersécrétion de MSH "mélanocytes-stimuling-hormone" se traduirait biologiquement de façon identique. Il faut rappeler toutefois que dans les conditions normales les deux hormones présentent des analogies au niveau de leur structure chimique et de leur activité : la MSH possède une activité corticotrope et l'ACTH une certaine activité mélanotrope.

C - L'HYPERCORTICISME PARA-NEOPLASIQUE

Il est dû à la présence surtout au niveau de l'appareil broncho-pulmonaire d'une tumeur sécrétant une substance à activité corticotrope comparable à l'ACTH.

D - L'HYPERCORTICISME THERAPEUTIQUE

Il fait suite à un traitement prolongé par le cortisol ou ses dérivés synthétiques lors d'une thérapeutique anti-inflammatoire, anti-cancéreuse ou immuno-suppressive.

II - ÉTIOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LE CHIEN

Dans l'espèce canine, on reconnaît également deux types d'hypercorticisme : un hypercorticisme primaire, et un hypercorticisme secondaire. Par contre, aucun cas d'hypercorticisme para-néoplasique ou thérapeutique n'a encore été identifié chez le chien [25]. Quelle que soit l'origine de ces hyperfonctionnements, le fait constant et fondamental réside dans une sécrétion excessive de glucocorticoïdes.

A - L'HYPERCORTICISME PRIMAIRE

Il résulte le plus souvent du développement au niveau du cortex surrénalien d'adénomes unilatéraux [88]-[97]. Cependant, KELLY et SIEGEL décrivent aussi un hypercorticisme associé à un carcinome unilatéral de la glande [58].

Dans ce type d'hypercorticisme, l'hypersécrétion tumorale des glucocorticoïdes freine ou supprime selon le mécanisme de feed-back la sécrétion d'ACTH hypophysaire. De ce fait, la glande contro-latérale s'atrophie par insuffisance partielle ou totale de stimulation. L'origine de ce syndrome demeure toutefois peu fréquente dans l'espèce canine comme l'ont signalé de nombreux auteurs [97]-[88]-[66].

B - L'HYPERCORTICISME SECONDAIRE

Ce type d'hypercorticisme traduit une hypertrophie bilatérale des glandes cortico-surrénales consécutive à une hypersécrétion d'ACTH hypophysaire. Il s'agit d'une maladie haute ou maladie de CUSHING par opposition à la maladie basse due à une tumeur primitive souvent néoplasique du cortex surrénal. Comme dans l'espèce humaine, la fréquence des lésions macroscopiques ou histologiques de l'hypophyse est loin d'être systématique lors d'hypercorticisme secondaire [88]-[97]. Lorsque les lésions existent elles correspondent souvent à l'évolution d'adénomes chromophobes et rarement d'adénomes basophiles [97]-[66]. En l'absence de tumeur on tend actuellement à incriminer un dysfonctionnement initial supra-hypophysaire ayant pour siège l'hypothalamus [66]. Que l'hypophyse paraisse intacte ou qu'elle soit le siège d'une tumeur il ne s'agirait en

en fait que de stades différents au cours de l'évolution d'une même perturbation à point de départ hypothalamique.

L'hypersécrétion de CRF entraînerait d'abord l'hyperplasie et une hypersécrétion des cellules corticotropes puis une microadénomatose et enfin une tumeur extériorisée.

Au contraire, SCHECHTER constate des tumeurs hypophysaires chez la presque totalité des animaux atteints d'hypercorticisme secondaire [91]. Notons toutefois que ces chiens ont été préalablement soumis à un traitement par une substance corticolytique dont l'effet serait comparable à ce que l'on observe chez l'homme lors d'une surrénalectomie bilatérale. Cette dernière a été effectuée sur un chien et a abouti comme chez l'homme au développement d'un adénome hypophysaire [88].

*
* *

Nombre de cas d'hypercorticisme selon les auteurs	Hypercorticisme primaire : lésion du cortex surrénal		Hypercorticisme secondaire : hyperplasie cortico-surrénale avec ou sans lésion hypophysaire	
	Nombre de cas	Type de lésion	Nombre de cas	Type de lésion
KELLY [58] (27 cas)	3	2 : adénomes unilatéraux 1 : carcinome unilatéral	24	2 : adénomes chromophobes sur 10 cas autopsiés
RIJNBERK [88] (15 cas)	1	adénome unilatéral	14	3 : adénomes macroscopiques 1 : hyperplasie
SCHECHTER [91] (29 cas)	5	adénomes unilatéraux	24	Sur 9 cas autopsiés : 1 : microadénome 7 : adénomes macroscopiques
SIEGEL [97] (26 cas)	2	adénomes unilatéraux	24	1 : adénome chromophobe

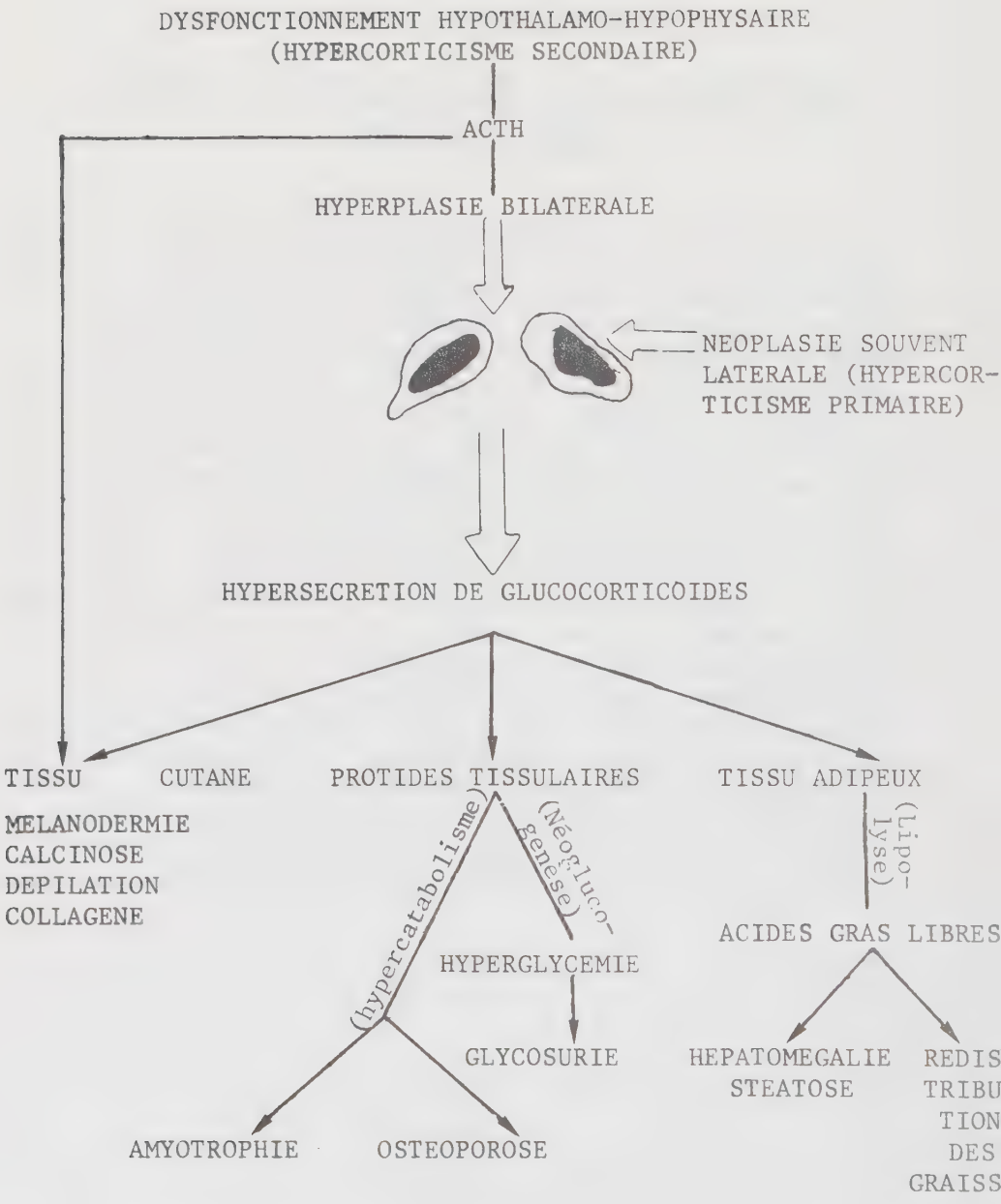
ORIGINE, FRÉQUENCE ET TYPES DE LÉSIONS OBSERVÉES LORS D'HYPERCORTICISME CHEZ LE CHIEN.

CHAPITRE V

ETUDE PATHOGENIQUE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LE CHIEN

En raison de la multiplicité et de la variété des organes cibles sur lesquels s'exerce l'action des glucocorticoïdes, nous ne ferons qu'évoquer schématiquement les données pathogéniques qui président à l'apparition des principaux signes cliniques. Cependant ce schéma peut se compliquer par exemple lors de l'évolution d'adénomes hypophysaires. En effet, les lésions provoquées par la compression, l'envahissement ou la destruction des structures nerveuses voisines peuvent déterminer des troubles différents selon qu'il s'agit d'un adénome de la pars distalis ou de la pars intermedia. Dans le premier cas, la destruction du chiasma optique et du diencéphale peut être à l'origine de troubles de la vision, du sommeil, de l'appétit ou encore de la soif dans le sens d'une polydipsie. L'envahissement de cette même partie peut aboutir aussi a un dérèglement des gonadostimulines et de ce fait à une atrophie des gonades. Tandis que l'évolution du processus au niveau de la pars intermedia et par extension de la tige infundibulaire ou pars nervosa peut conduire à une insuffisance dans la sécrétion d'ADH (hormone anti-diurétique) et s'exprimer cliniquement par un diabète insipide avec polyurie à l'origine d'une polydipsie (voir schéma p. 36).

*
* *


DYSFONCTIONNEMENT HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE
(HYPERCORTICISME SECONDAIRE)
ACTH
HYPERPLASIE BILATERALE
NEOPLASIE SOUVENT
LATERALE (HYPERCOR-
TICISME PRIMAIRE)
HYPERSECRETION DE GLUCOCORTICOIDES
TISSU CUTANE
MELANODERMIE
CALCINOSE
DEPILATION
COLLAGENE
PROTIDES TISSULAIRES
(hypercatabolisme)
(Néoglucogenèse)
HYPERGLYCEMIE
GLYCOSURIE
AMYOTROPHIE
OSTEOPOROSE
TISSU ADIPEUX
(Lipolyse)
ACIDES GRAS LIBRES
HEPATOMEGALIE
STEATOSE
REDIS
TRIBU
TION
DES
GRAISS

CHAPITRE VI

ETUDE CLINIQUE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LE CHIEN

I - ÉTUDE CLINIQUE PROPREMENT DITE

A - FREQUENCE - PREDISPOSITION

- L'hypercorticisme n'est pas une affection très rare dans l'espèce canine, mais il est encore difficile d'en préciser statistiquement la fréquence. Cependant, de nombreux auteurs rapportent que le syndrome de CUSHING affecte beaucoup plus souvent les chiens dont l'âge varie entre 4 et 10 ans avec, en général une moyenne de 8 ans. [97]-[88]-[34].

- Alors que dans l'espèce humaine 80 % des cas intéressent la femme, la sensibilité liée au sexe fait l'objet chez le chien de résultats pour le moment contradictoires.

- La prédisposition selon la race demeure difficile à établir mais il semble que les observations effectuées depuis 1939 par COFFIN et COLL. [22] tendent à montrer que les Boxers, Boston-terriers, Poodles, Dachshund et les caniches sont les plus concernés.

B - SYMPTOMES

1°) Signes anamnestiques :

Les propriétaires d'animaux atteints de syndrome de CUSHING mentionnent souvent le fait que leur chien absorbe des quantités d'eau assez importantes, trois à quatre litres jusqu'à 6 à 10 l par jour dans certains cas [88] et qu'il élimine des quantités anormalement élevées d'urine. L'apparition de ce syndrome polyuro-polydipsique semble être une des manifestations les plus précoces de la maladie. S'y associent de façon assez constante de la polyphagie avec une consommation excessive d'aliments inhabituels, une léthargie sous plusieurs aspects, l'image de

chiens anormalement fatigués ne se déplaçant que pour boire et manger. Cet aspect s'expliquant en partie par l'action dépressive directe des glucocorticoïdes sur le système nerveux central. Du fait sans doute de l'accroissement du métabolisme général, il n'est pas rare que l'on décrive aussi des animaux sensibles à un environnement chaud, rechercher des endroits frais pour s'y allonger et haleter de façon excessive.

Dans certains cas, il est encore possible de recueillir des renseignements révélant une absence d'oestrus depuis deux ou trois ans [66]-[97]. Enfin, c'est le plus souvent l'apparition d'une alopécie plus ou moins sévère à localisation dorso-lombaire, la distension anormale de l'abdomen et la fonte musculaire qui inquiètent la majorité des propriétaires.

2°) Signes cliniques :

Mis à part le syndrome polyuro-polydipsique précoce et constant, souvent associé à de la polyphagie, de la fatigue, une distension anormale de l'abdomen et une alopécie, les animaux atteints de syndrome de CUSHING ne présentent pas toujours la totalité des symptômes que nous allons évoquer. Ainsi, nous développerons séparément les différentes manifestations cliniques avec leurs fréquences relatives d'apparition et leur importance.

a) L'alopécie et les signes cutanés :

- L'alopécie représente une manifestation assez constante et survient dans de nombreux cas en même temps que d'autres signes cutanés 4 mois à un an après l'apparition du syndrome polyuro-polydipsique [97]. Ce type d'alopécie rentre dans le cadre des dépilations d'origine neuro-endocriennes caractérisées selon l'évolution du trouble, soit par une diminution de la densité pilaire soit par une déglabration totale. Elles sont d'évolution lente, non contagieuses, en général non purigineuses se localisant de façon symétrique en région tronculaire, respectant la tête et l'extrémité des membres. A côté de ces signes communs à toutes les alopécies neuro-endocriniennes, on peut observer chez les chiens atteints d'hypercorticisme certaines particularités intéressantes. Sur de tels animaux

le poil devient rugueux, sec, cassant, pouvant être facilement arraché des follicules [88]-[22]. La repousse lorsqu'elle est possible se fait de façon éparse et donne naissance à un poil grossier, d'aspect et de consistance laineuse. Toutefois, il arrive que la dépilation soit absente ou même que des chiens à poil court aient curieusement une repousse de poil long [88].

- La peau est souvent le siège de troubles inflammatoires ou trophiques très variés dans leur manifestation et leur fréquence. Les effets de l'ACTH ou d'extraits du cortex surrénal sur le tissu cutané étant connus depuis les travaux de BAKER sur les rats [4]-[5]. La peau froide à la palpation peut être rendue rugueuse ou squameuse à la suite d'un processus d'hyperkératose. Des petites vésicules dont le centre est pigmenté en noir après éclatement et libération du contenu ont tendance à se localiser au niveau de l'abdomen [22]. En outre, il n'est pas rare d'observer, une hyperséborrhée aboutissant à la formation de nombreux comédons, des papules, des plaques érythémateuses en région dorso-lombaire [92] ou encore des complications de surinfection sous forme de dermatite suppurée, d'ulcères ou de plaies diverses, signant une lenteur de la cicatrisation [18]. La présence de stries cutanées abdominales comparables à ce que l'on observe dans l'espèce humaine est signalée mais semble être une manifestation assez rare. Par ailleurs, lorsque l'affection a un caractère chronique il est possible de noter dans certains cas une atrophie de la peau accentuée au niveau des cuisses et se traduisant par une série de plis très fins [66].

Chez certains animaux, on peut constater aussi une hyperpigmentation cutanée localisée surtout au niveau de la paroi abdominale et la face postérieure des cuisses [88]-[66]. Le mécanisme intime de l'apparition de cette mélanodermie lors de l'évolution d'un syndrome de CUSHING demeure encore inexpliqué. On sait cependant qu'elle serait consécutive soit à l'activité mélanotrope de l'ACTH soit à une sécrétion associée de MSH et pourrait par conséquent révéler une participation hypophysaire.

Enfin plus rarement, la palpation de la peau révèle l'existence de nodules ou de plages dermiques calcifiées.

Ces manifestations de calcinose cutanée lorsqu'elles peuvent se traduire macroscopiquement, semblent être révélatrices d'un hypercorticisme [88]-[65]-[105]-[18]. En effet, les glucocorticoïdes en altérant les protéines dermiques favoriseraient une précipitation calcique [92].

b) L'amyotrophie :

Elle est le résultat du catabolisme protidique et de la diminution de l'anabolisme de certaines protéines. Cette amyotrophie peut être absente ou marquée et varier selon la race de l'animal ou la durée du processus. La fonte musculaire chez les chiens atteints d'hypercorticisme intéresse surtout les cuisses, le dos, les muscles temporaux dégageant ainsi la crête sagittale et dans certains cas sévères les épaules [97]-[88]-[66]. Elle se répercute également sur la musculature abdominale ; la ptose qui en résulte confère à l'animal un abdomen balloné, fluctuant, avec souvent la présence d'une grande quantité de tissu adipeux rendant la palpation des organes internes difficile.

c) La redistribution des graisses :

Elle peut masquer de façon plus ou moins importante la fonte musculaire. Chez le chien, la localisation préférentielle des graisses en région cervicale telle qu'on l'a décrite dans le syndrome de CUSHING de l'homme sous le nom de "bosse de bison" a été signalée par RIJNBERK & COLL. [88].

d) L'exophtalmie :

Sur 21 chiens atteints d'hypercorticisme, RIJNBERK & COLL. ont observé 6 cas d'exophtalmie avec opacité cornéenne et à la palpation une augmentation de la pression intra-oculaire. Cette exophtalmie serait induite comme chez l'homme par une substance sérique d'origine hypophysaire appelée EPS (exophtalmos producing substance) [59]-[93]. A la suite des travaux de SCHWARTZ & COLL. (1962) en médecine humaine, des tests de dosage au niveau du sérum et de l'hypophyse de chiens présentant de l'exophtalmie ont été effectués [88] : ils aboutissent comme chez l'homme à une élévation du taux de cette substance.

e) Symptômes divers :

- **L'atrophie bilatérale** des testicules était présente chez huit mâles sur 13 de la série étudiée par SIEGEL [97]. Tandis que trois femelles du lot avaient une hypertrophie du clitoris. Ces manifestations tendent à s'impliquer dans le cadre d'un syndrome adiposogénital ou résultent d'une hyperandrogénie lors de la participation de la zone réticulée.

- **L'anoestrus** n'est pas constant mais il est assez souvent noté avec des degrés divers chez des femelles atteintes d'un syndrome de CUSHING [66]-[97].

- **L'hépatomégalie**, surtout apparente chez les chiens de petite race et certaines manifestations osseuses (déformation, fracture spontanée) peuvent être cliniquement décelables [28]-[66].

3°) Evolution :

Habituellement, les symptômes évoluent de façon insidieuse avec, dans certains cas, des rémissions transitoires ou des exacerbations. Les signes cliniques les plus prononcés sont souvent une distension plus ou moins importante de l'abdomen, une amyotrophie et diverses manifestations cutanées. Lorsque la maladie progresse rapidement l'évolution peut se faire soit vers l'expression clinique d'un syndrome polyuro-polydipsique associé à de la léthargie, soit après quelques mois vers la mort par défaillance cardiaque, coma diabétique ou septicémie.

II - LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

A - L'EXAMEN HEMATOLOGIQUE

La numération globulaire, le taux d'hémoglobuline et les valeurs de l'hématocrite sont en général voisins des constantes normales. Par contre, dans la majorité des cas d'hypercorticisme, or observe des variations de l'hémogramme [88]-[97]-[8]-[65]-[22]-[92]. Elles mettent en évidence :

- une **neutrophylie** plus ou moins importante responsable d'une leucocytose ce qui explique l'existence d''infections fréquentes lors d'hypercorticisme ;

- une éosinopénie due à la lyse intravasculaire ou à une séquestration pulmonaire et splénique des cellules circulantes ;

- enfin, une lymphopénie résultant de l'action lytique des glucocorticoïdes sur les lymphocytes circulants et les tissus lymphoïdes.

B - L'EXAMEN RADIOLOGIQUE

La radiographie de la face latérale de l'abdomen révèle souvent un déplacement du foie en direction caudo-ventrale et un constraste hépatique anormalement augmenté [88].

A la suite de lourdes pertes minérales, l'examen radiologique est susceptible de montrer aussi une diminution de la radio-opacité osseuse surtout au niveau des côtes et des vertèbres [97]-[28]. Cependant, à la différence de l'homme la radiographie de la selle turcique du sphénoïde présente peu d'intérêt chez le chien en raison de certaines particularités anatomiques

C - LES EXAMENS BIOCHIMIQUES

1°) Glycémie et glycosurie :

Environ 50 % des chiens atteints de syndrome de CUSHING ont une glycémie normale [97]-[88]. Sur les autres animaux, la majorité des auteurs constate une augmentation souvent modérée de la glycémie entre 1,16 et 1,49 gramme/litre [91]. Les cas de diabète avec une glycémie supérieure à 1,5 g/l et glycosurie apparaissent occasionnellement et intéressent surtout les chiens de petite race en fin d'évolution de la maladie. Par ailleurs on sait que l'administration à long terme de glucocorticoïde ou lors d'hypercorticisme spontané peuvent entraîner chez le chien une hyperglycémie. Mais sur des chiens normaux l'injection de corticostéroïdes n'est pas suivie d'une augmentation de la glycémie [52]-[3]-[98]. Il est probable que l'augmentation de la néoglucogenèse soit dans ce cas compensée par une intense répartition du glucose [79].

Les tests d'hyperglycémie provoquée pratiqués sur 18

chiens, de la série de RIJNBERK révèlent chez 12 animaux l'existence d'un état prédiabétique [88].

2°) Cholestérolémie :

HOE et HARVEY (1966) démontrent que la corticothérapie entraîne chez le chien une élévation du taux de cholestérol sanguin, de la phosphatase alcaline et de la transaminase glutamo-pyruvique [51]. On sait aussi que les corticostéroïdes provoquent une augmentation de la biosynthèse du cholestérol et une accélération de sa résorption gastro-intestinale [62]. Lors d'hypercorticisme, la plupart des animaux présentent une cholestérolémie élevée atteignant 300 à 380 mg/100 ml alors que le taux normal est compris entre 150 et 200 mg/100 ml.

3°) Transaminase et phosphatase :

La phosphatase alcaline existe au niveau de plusieurs tissus en particulier le foie, la rate, l'intestin et le cortex surrénal. Lors d'hypercorticisme cette enzyme peut être présente de façon excessive dans le sérum et témoigner de la participation des différents organes [91]-[92]. Notons enfin que l'augmentation de la transaminase glutamo-pyruvique est signalée lors de désordres hépatiques [92].

4°) Densité urinaire :

Les chiens atteints du syndrome de CUSHING émettent toujours une urine dont la densité est diminuée. Elle est de 1.007 à 1.012 alors que la densité normale se situe entre 1.020 et 1.030 [91]-[18].

5°) Composés divers :

Divers dosages ont été utilisés chez le chien en particulier celui du CO 2 sanguin. Comme chez l'homme, on constate lors de syndrome de CUSHING une élévation de l'ordre de 30 à 40 mEq/litre, le taux normal étant de 18 à 24 mEq/litre [92].

Les variations portant sur les électrolytes dans le sérum ou l'urine semblent être peu communes chez le chien [109].

D - LES DOSAGES HORMONAUX

A la suite de ce qui a été envisagé dans le chapitre relatif aux tests d'exploration fonctionnelle, nous pouvons retenir deux types de dosage hormonaux.

- Les épreuves statiques qui portent sur le dosage des catabolites urinaires du cortisol et sur le taux de cortisol plasmatique.

- Les épreuves dynamiques consistant dans le dosage des mêmes composés après stimulation ou freinage.

1°) Les dosages hormonaux statiques :

a) Les dérivés urinaires :

- Les 17-hydroxystéroïdes sont chez le chien les catabolites exclusifs du cortisol. Ainsi, toute augmentation de leur taux dans les urines traduit de façon certaine un hypercorticisme. Les résultats obtenus selon les différentes méthodes utilisées sont rapportés dans un tableau afin d'apprécier par comparaison la différence entre les valeurs observées sur un animal normal et sur un sujet atteint de syndrome de CUSHING.

- Les 17-cétostéroïdes dérivent uniquement du catabolisme androgénique. Dans ces conditions leur taux n'est pas modifié au cours d'un état d'hypercorticisme. Cependant, RIJNBERK signale un cas d'augmentation des 17-cétostéroïdes urinaires sur un chien ayant une tumeur sécrétante de la cortico-surrénale [88].

b) Le taux de cortisol plasmatique :

Lors de l'évolution de syndrome de CUSHING, la cortisolémie apparaît supérieure aux valeurs normales comme en témoignent les chiffres indiqués dans le tableau (ci-contre).

2°) Dosages hormonaux dynamiques :

Les résultats obtenus jusqu'à présent dans l'espèce canine ont été largement évoqués dans les chapitres précédents. Ces épreuves n'ont pas encore fait l'objet d'une application systématique en médecine vétérinaire et ne permettent pas toujours de tirer des conclusions définitives. Cependant, leur utilisation peut se justifier pour compléter

	METHODE DE DOSAGE UTILISEE CHEZ LE CHIEN PAR LES DIFFERENTS AUTEURS		TEMOINS	HYPER-CORTICISME
Taux des 17-hydroxystéroïdes urinaires (mg/24 heures)	NORYMBERSKI	[88]	3,8	7,5-43,3
	PORTER et SILBER	[110]	0,86	4,92-11,32
	SIEGEL	[97]	2,08	4,47-24,84
	SIEGEL	[94]	2,08	7,5-13,9
Taux de cortisol plasmatique (µg/ 100 ml)	FLUORIMETRIQUE	[88]	6,8	8,8-20
	FLUORIMETRIQUE	[91]	6,8	16,10-20,5
	FLUORIMETRIQUE	[47]	6,8	7,3-52,4
	ISOTOPIQUE	[47]	1,3	1,9-4,8
	ISOTOPIQUE	[91]	1,3	2,6-12,5

TAUX DE CORTISOL PLASMATIQUE ET TAUX DES 17-HYDROXYSTEROÏDES URINAIRES : VARIATIONS OBSERVÉES CHEZ LE CHIEN LORS D'UN ÉTAT D'HYPERCORTICISME.

l'examen clinique et déterminer l'origine de l'hypercorticisme.

a) Dosage après stimulation à l'ACTH :

Lors d'hypercorticisme primaire l'injection d'ACTH n'est pas suivie d'une augmentation du taux de cortisol plasmatique et des 17-hydroxystéroïdes urinaires [97]-[95]. Tandis que le taux de cortisol s'élève de 180 à 400 % [91]-[47] et celui des 17-hydroxystéroïdes atteint 5 à 6 fois sa valeur normale dans les cas d'hypercorticisme secondaire.

b) Dosage après freinage par la dexaméthasone :

Lors d'hypercorticisme primaire, la dexaméthasone ne modifie pas le taux des 17-hydroxystéroïdes urinaires. Alors que dans les cas d'hypercorticisme secondaire, elle entraîne une diminution de ces mêmes composés [88].

c) Epreuve à la métopirone :

A la suite des tests effectués par SIEGEL & COLL. il ne semble pas que cette épreuve fournit des résultats cliniquement utilisables [97].

*
* *

CHAPITRE VII

ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

La plupart des manifestations macroscopiques telles que l'alopécie, la mélanodermie, la calcification cutanée, l'amyotrophie, l'hyperséborrhée ont été décrites au cours de l'étude clinique de la maladie. Nous n'évoquerons dans ce paragraphe que les modifications histologiques essentielles susceptibles de contribuer à l'explication des signes anatomo-cliniques et au diagnostic.

I - LÉSIONS DE LA PEAU ET SES ANNEXES

A - L'EPIDERME

Il est généralement très atrophié et surmonté d'une couche plus ou moins épaisse de kératine. Il peut aussi se plisser et revêtir un aspect papillomateux [105].

B - LES FORMATIONS PILOSEBACEES

Elles sont généralement atrophiées. Les gaines épithéliales du poil dégénèrent à l'intérieur d'une vitrée épaissie et festonnée [105]. Les follicules pileux sont envahis par de grandes quantités de kératine et les glandes sébacées sont souvent absentes ou réduites [95]. Peu à peu l'évolution se fait vers la disparition de ces annexes, ne laissant en place qu'un derme aminci avec parfois des lésions de sclérose focale [65] et un collagène très dense [22].

C - LA CALCINOSE CUTANEE

Cette lésion est très discrète ou bien elle se manifeste sous forme de nodules ou de plages calcifiées de taille variable, faisant irruption à travers un épiderme ulcéré dont la périphérie est souvent pigmentée.

II - LE TISSU CONJONCTIF ET LES MUSCLES

- Le tissu conjonctif est le siège d'une surcharge graisseuse qui peut être localisée au niveau des épaules,

évoquant la bosse de bison décrite chez l'homme, ou encore diffuse.

- Les muscles présentent des lésions de fibrolipomatose et sont souvent réduits à de minces bandelettes charnues, montrant parfois des marbrures jaunâtres [105].

III - LES LÉSIONS SURRÉNALIENNES

A - SYNDROME DE CUSHING D'ORIGINE SURRENALIENNE

Il est lié à la présence de tumeurs bénignes ou malignes du cortex surrénalien.

- La tumeur bénigne est souvent un adénome dont le développement se fait de façon unilatérale sous forme de nodule. Cette formation est plus ou moins volumineuse, encapsulée, bien délimitée par rapport aux structures voisines, d'énucléation facile, de consistance molle et de couleur mastic sur la tranche de section. La surrénale controlatérale est toujours difficile à retrouver, elle est souvent atrophiée et masquée par du tissu adipeux [107]-[58].

- La tumeur maligne est fréquemment un carcinome unilatéral. Elle possède un aspect envahissant et une taille supérieure à celle de l'adénome. Le carcinome intéresse les gros troncs veineux comme la veine cave postérieure, les vaisseaux lymphatiques et les tissus voisins [95]-[97]. Il est fréquent de noter dans ces cas l'existence de nombreux foyers métatastiques au niveau du foie, des ganglions et des poumons. La glande opposée révèle un cortex atrophié et occasionnellement la présence de micronodules [38].

B - SYNDROME DE CUSHING D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE

Il est associé presque toujours à une hyperplasie bilatérale de la cortico-surrénale. Cette hyperplasie peut être diffuse, nodulaire ou mixte sans que cette distinction morphologique ait des implications évidentes au niveau des signes cliniques et endocrinologiques [58]. Les glandes surrénales ont une taille supérieure à la normale, une forme légèrement arrondie avec la partie la plus large globuleuse. La surface est souvent surmontée de nodules extracapsulaires de taille et en nombre très variables correspondant

à du tissu cortical adhérant solidement aux structures sous-jacentes.

Cependant, lorsque ces nodules ont une grosse taille la distinction entre une hyperplasie et un adénome pose des problèmes [58]. Des difficultés d'interprétation identiques étaient reconnues chez l'homme [60]-[23]. Il est enfin fréquent de relever microscopiquement l'existence d'une accumulation d'hémosidérine dans les cellules et de nombreux amas lymphocytaires. Ce fait est surtout signalé chez les chiens âgés et ne semble pas être exclusivement lié à l'hypercorticisme [58].

IV - LES LÉSIONS HYPOPHYSAIRES

Ces lésions sont associées à l'existence d'une tumeur bénigne et ne semblent apparaître que tardivement et de façon inconstante au cours de l'évolution de la maladie [87]-[97]. Il s'agit d'adénomes à cellules chromophobes se développant dans la "pars distalis" ou dans la "pars intermedia" de l'hypophyse. Leur taille et leur aspect sont très variables et certains ne sont décelés qu'après examen histologique. Les cellules qui composent la tumeur révèlent souvent à l'examen en microscopie électronique des signes évidents d'activité sécrétoire chez un chien atteint de syndrome de CUSHING [19].

V - LES LÉSIONS DIVERSES

A - LESIONS HEPATIQUES

L'hépatomégalie est fréquente et accusée chez les chiens atteints de syndrome de CUSHING. Chez de tels sujets, le foie est souvent le siège d'une stéatose massive qui confère à l'organe une couleur jaunâtre, des bords mousses, et une friabilité exagérée. RIJNBERK attire l'attention sur le fait que le foie peut être de taille normale et présenter seulement une dégénérescence vacuolaire sans infiltration graisseuse [88]. Ainsi, toutes les modifications portant sur le foie ne seraient pas dues uniquement à l'activité des glucocorticoïdes.

B - L'OSTEOPOROSE ET LES CALCIFICATIONS METASTATIQUES

- Les lésions d'ostéoporose peuvent intéresser la colonne vertébrale, les côtes ou les os du crâne à la suite de remaniements importants [65]-[28].

- Les calcifications métastatiques : les calcifications ne semblent pas localisées au seul tégument et peuvent se disséminer au niveau des muscles et de la lumière alvéolaire des poumons sous forme de précipitations calciques massives ou diffuses [18]-[105]. Elles peuvent intéresser aussi la trachée et le cartilage bronchique [31].

C - TUMEURS ASSOCIEES

Il a été rapporté chez le chien une observation nécropsique révélant la coexistence d'un syndrome de CUSHING et d'un lymphosarcome lymphoblastique généralisé à la plupart des ganglions et à la rate. Il s'agit selon les auteurs d'une relation possible avec le rôle lymphopéniant des glucocorticoïdes [105].

*
* *

CHAPITRE VIII

ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

I - DIAGNOSTIC CLINIQUE

- L'interrogatoire tentera d'abord à faire préciser l'existence d'un syndrome polyuro-polydipsique précoce, associé en général à une polyphagie plus ou moins marquée, une tendance à la fatigue ou à de la léthargie.

- L'examen clinique associera :

• l'apparition d'une alopécie en général non prurigineuse, qui débute en région dorso-lombaire et s'étend progressivement à l'ensemble du revêtement cutané en respectant la tête et l'extrémité des membres.

• l'existence éventuelle d'une hyperpigmentation cutanée en région ventrale, d'une hyperséborrhée, ou de nodules dermiques calcifiés révélés par la palpation.

• l'appréciation de manifestations cutanées dans le sens d'une hyperkératose avec une peau d'aspect écailleux et rugueux, ou encore la lenteur et la mauvaise qualité de cicatrisation des plaies.

• une distension anormale de la sangle abdominale souvent importante conférant à l'abdomen un aspect fluctuant et ballonné.

• la présence d'une fonte musculaire plus ou moins nette intéressant les muscles du crâne et des cuisses.

• une atrophie testiculaire bi-latérale chez les mâles ou l'anoestrus chez les femelles.

• enfin les examens radiologiques permettent de constater une hépatomégalie nette et lorsqu'elle existe une ostéoporose accusée au niveau de la colonne vertébrale.

Telles sont les principales manifestations évocatrices du syndrome de CUSHING chez le chien, mais il s'en faut qu'elles soient aussi typiques ou qu'elles se

présentent en totalité ou de façon constante. Ainsi l'habituel manque de spécificité des signes cliniques que nous venons d'évoquer fait que le diagnostic doit la plupart du temps être complété par des examens de laboratoire.

II-DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE

Les différents dosages hormonaux statiques ou dynamiques ont été utilisés comme nous l'avons vu par divers auteurs pour confirmer le diagnostic clinique ou pour préciser l'origine du syndrome de CUSHING [88]-[97] [47]-[81]-[110]. Ces épreuves peuvent en outre être utilement complétées par la mise en oeuvre de divers tests moins spécifiques d'exploration indirecte.

A - LES DOSAGES HORMONAUX STATIQUES

L'augmentation du taux de cortisol plasmatique et du taux urinaire des 17-hydroxystéroïdes est l'expression la plus significative de l'hypercorticisme. Les données quantitatives traduisant cette augmentation ont été rapportées dans le chapitre relatif à l'étude des examens cliniques complémentaires.

B - LES DOSAGES HORMONAUX DYNAMIQUES

1°) Stimulation par l'ACTH

a) Variation des éosinophiles : malgré son manque de spécificité, la réponse des éosinophiles à la stimulation par l'ACTH dans les conditions déjà précisées peut témoigner dans certains cas de l'intégrité de la fonction glucocorticoïde.

b) Taux de cortisol plasmatique et des 17-hydroxystéroïdes urinaires : en présence d'un hypercorticisme primaire, l'injection d'ACTH est sans effet sur la cortisolémie et sur le taux des 17-hydroxystéroïdes urinaires ; par contre dans les cas d'hypercorticisme secondaire, la stimulation se traduit toujours par une élévation du taux de cortisol et des 17-hydroxystéroïdes dans les proportions que nous avons définies.

2°) Freinage par la dexaméthasone

Dans les cas d'hypercorticisme primaire, la dexaméthasone ne modifie pas le taux des 17-hydroxystéroïdes urinaires tandis que l'on observe une diminution de ces composés lors d'hypercorticisme secondaire.

3°) Test à la métopirone

Cette épreuve n'a été encore que peu pratiquée chez le chien [83]. Elle demeure d'utilisation délicate et fournit des renseignements peu significatifs pour le diagnostic [97].

C - LES EXAMENS INDIRECTS

1°) Examen hématologique

La numération globulaire, le taux d'hémoglobine et les valeurs de l'hématocrite sont voisins de la normale. Les variations de l'hémogramme lors d'hypercorticisme portent donc essentiellement sur une neutrophylie associée à une éosinopénie et une lymphopénie.

2°) Glycémie et glycosurie

La glycosurie n'existe qu'en fin d'évolution. Tandis que la glycémie demeure voisine de la normale avec cependant la possibilité de s'élever de façon modérée. Toutefois chez presque tous les animaux atteints de syndrome de CUSHING les tests d'hyperglycémie provoquée permettent de mettre en évidence l'existence d'un état prédiabétique.

3°) Cholestérolémie

Le taux de cholestérol sanguin est augmenté de façon appréciable dans la plupart des cas et atteint 350 à 370 mg/100 ml.

4°) Densité urinaire

La densité de l'urine est toujours diminuée et ne dépasse pas 1.012.

5°) Examens divers

Les mesures de la natrémie de la kaliémie et des protéines plasmatiques constituent des tests peu précis pour être significatifs au titre du diagnostic.

III - DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE

A -L'EXAMEN EXTERNE

L'examen externe du cadavre est susceptible de révéler la plupart des signes que nous avons évoqués chez l'animal vivant. Il s'agit principalement de l'alopécie, de l'amyotrophie, de l'atrophie testiculaire et lorsqu'elle existe, de l'exophtalmie.

B -LES LESIONS VISCERALES

Elles suffisent à affirmer ou à confirmer a posteriori un diagnostic d'hypercorticisme. Il s'agit de lésions des surrénales ou de l'hypophyse accompagnées de surcharge graisseuse du tissu conjonctif, des muscles et surtout du foie, auxquelles se surajoutent des lésions de complications infectieuses.

1°) Lésions surrénaliennes

- L'existence de tumeurs bénignes plus ou moins volumineuses, généralement unilatérales, d'énucléation facile, parfaitement délimitées par rapport au reste du parenchyme glandulaire et en outre une surrénale opposée pratiquement introuvable, milite en faveur d'un hypercorticisme primaire. Par contre, les tumeurs malignes sont de volume supérieur ; elles envahissent la totalité de la glande et infiltrent parfois les tissus adjacents.

- L'hyperplasie bilatérale du cortex surrénalien est objectivée par une augmentation du volume des deux glandes, une forme globuleuse et une surface déformée par la présence de nodules de taille différente. Ces éléments traduisent l'existence d'un hypercorticisme secondaire d'origine hypophysaire.

2°) Lésions hypophysaires

Elles sont inconstantes et lorsqu'elles existent, il s'agit de tumeurs bénignes. L'adénome hypophysaire correspond alors à une masse arrondie de taille variable, bien délimitée, saillante sur la face inférieure de l'encéphale [112].

C - HISTOPATHOLOGIE

1°) La peau et ses annexes :

L'examen microscopique révèle l'existence de lésions épidermiques, annexielles et dermiques fortement évocatrices sinon d'un hypercorticisme, du moins d'une atteinte tégumentaire d'origine neuro-endocrinienne.

- Il s'agit d'une atrophie intéressant l'épiderme qui est souvent surmonté d'une épaisse couche de kératine, les formations pilosébacées et le derme.

- La calcinose cutanée est inconstamment retrouvée lors de l'examen macroscopique. Il est donc intéressant de la rechercher microscopiquement sur une biospie cutanée car elle peut constituer un élément évocateur d'un état d'hypercorticisme.

2°) Les surrénales et l'hypophyse :

- L'examen histologique conduit lors d'un hypercorticisme secondaire, montre une hyperplasie intéressant les zones fasciculée et réticulée ; par contre, la zone glomérulée apparaît en général normale.

- Dans la quasi-totalité des cas l'examen histologique de l'hypophyse révèle la présence d'adénomes à cellules chromophobes développés soit dans la pars distalis soit dans la pars intermedia.

IV - DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

* - Le syndrome de CUSHING doit être différencié des autres affections hormonales qui se manifestent cliniquement par une alopécie symétrique et bilatérale. Ce sont la tumeur des cellules du testicule, l'hypothyroïdie et même dans certains cas l'hypocorticisme [31]-[34].

A - LA TUMEUR DES CELLULES DE STEROLI

Elle apparaît chez les chiens mâles et les signes qui l'acccompagnent sont habituellement ceux d'une féminisation avec une gynécomastie fréquente, une atrophie du pénis et une cryptorchidie. S'y associe souvent une hyperpigmentation débutant en même temps qu'une alopécie au niveau

des flancs et de la région périnéale. Mais contrairement à ce que l'on observe dans l'hypercorticisme, la peau alopécique accompagnant les sertolinomes est lisse, souple, chaude, fine et surtout sans hyperkératose [63]-[22].

B - L'HYPOTHYROIDIE

En dehors des différences d'ordre biologique et clinique, l'alopécie a les mêmes caractères que celle observée dans l'hypercorticisme. La peau demeure cependant fine et lisse [22].

C - L'HYPOCORTICISME OU MALADIE D'ADDISON

Cette affection a été décrite pour la première fois chez le chien par HADLOW [45]. C'est une maladie rare, grave mais qui pose dans certains cas des problèmes de diagnostic différentiel avec l'hypercorticisme [30]. Lors d'hypocorticisme, l'alopécie est peu fréquente et la pigmentation diffuse sous forme de taches de rousseur est caractéristique de cette affection. Cependant, CAMPBELL et MORTIMER [17] rapportaient l'existence d'une alopécie tout à fait comparable à celle observée dans le syndrome de CUSHING, alors que les examens biochimiques complémentaires mettaient en évidence un hypofonctionnement cortico-surrénalien. Des faits identiques ont été signalés par DAVID et DELMAGE [30] ; ces auteurs décrivent des signes cliniques suggérant parfaitement un hypercorticisme tandis que les examens de laboratoire révélaient une hypocortisolémie et que l'autopsie pratiquée à la mort de l'animal mettait en évidence l'existence d'un adénome cortico-surrénalien.

D - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA CALCINOSE CUTANEE

D'un point de vue anatomo-pathologique, il faut distinguer la calcinose cutanée de l'hypercorticisme de la calcinose circonscrite ou "goutte calcaire du jeune chien". Cette affection intéresse surtout les chiens de race lourde et reste localisée aux membres, au voisinage des os et des articulations [44]. Sur des chiens âgés, les calcifications traduiraient plutôt une néphropathie chronique. Elles intéressent habituellement le rein, la plèvre, les cordes

vocales, l'endocarde mais aussi les coussinets plantaires [24].

* - Le syndrome de CUSHING doit être aussi différencié des affections s'accompagnant d'un syndrome polyuro-polydipsique. Il s'agit essentiellement du diabète insipide, de la néphrite chronique et de la potomanie.

a) Le diabète sucré :

C'est une maladie métabolique dont le trouble fondamental porte sur le métabolisme des hydrates de carbone. La polyurie est dans ces conditions déterminée par un mécanisme osmotique, contrairement à ce que l'on observe dans les polyuries liées à une insuffisance de sécrétion hormonale ou au défaut de sensibilité des cellules du tubule rénal à l'action de l'hormone antidiurétique.

Le diagnostic de cette affection repose cliniquement sur la constatation de symptômes majeurs comme la polyurie, la polydipsie, la polyphagie et la glycosurie auxquels peuvent se greffer des manifestations accessoires exprimant des complications cutanéo-muqueuses, oculaires, rénales ou hépatiques.

Le diagnostic différentiel avec la néphrite chronique, le diabète insipide, notamment celui qui accompagne le syndrome de CUSHING, se fait facilement sur la base de l'analyse des urines et du sang. Les urines émises lors d'un diabète sucré ne sont pas diluées, prennent un aspect poisseux, une coloration jaune ambrée et possèdent une densité élevée de 1035 à 1060. Elles sont par ailleurs très riches en glucose et contiennent dans 75 % des cas des corps cétoniques. Au niveau du sang, la mise en évidence chez l'animal d'une hyperglycémie permanente souvent supérieure à 1,5 g/litre confirme le diagnostic de diabète sucré.

b) Le diabète insipide :

Au cours du diabète insipide, le diagnostic clinique est aussi fondé sur la constatation d'un syndrome polyuro-polydipsique. La polyurie est dans ce cas massive et se traduit par l'excrétion d'urines de coloration jaune pâle, acides, ayant une densité extrêmement basse, inférieure à

1005, donc voisine de celle de l'eau. En outre, ces urines ne contiennent pas d'éléments anormaux tout au moins au début de l'évolution de la maladie.

Différentes épreuves fonctionnelles permettent le diagnostic de diabète insipide tout en le distinguant, du syndrome polyuro-polidipsique qui accompagne la néphrite chronique d'une part, des phénomènes de polidipsie psychogène ou potomanie d'autre part.

Lors de diabète insipide le chien soumis à l'épreuve de la soif est incapable de concentrer ses urines, il se déshydrate si on lui supprime tout apport d'eau.

L'épreuve à la vasopressine a quant à elle pour but d'apprécier la réponse rénale à l'injection de l'hormone antidiurétique. Il s'agit en fait de démontrer que le rein est sensible à l'hormone antidiurétique et que le diabète insipide est dû à une insuffisnace de sécrétion de l'hormone et non à une absence de sensibilité des cellules du tubule rénal telle qu'elle est observée dans le diabète insipide néphrogénique.

c) La néphrite chronique :

La polyurie est dans ce cas d'origine osmotique car la sclérose du tissu intersticiel fait disparaître le gradient de pression au niveau des tubes collecteurs. Les urines émises sont très claires, dites "eau de roche", de densité très faible 1001 à 1010, pauvres en urée, plus ou moins albumineuses et ne sédimentent pas, étant dépourvues de cellules ou de cylindres. Si au début, la distinction avec le diabète insipide s'avère délicate, l'examen ultérieur des signes cliniques auquel s'ajoute la recherche de l'azotémie et de la créatinémie témoigne de façon évidente de la nature néphrogénique du syndrome polyuro-polidipsique

d) La polydipsie psycnogène ou potomanie :

Dans cette dernière éventualité, le trouble du comportement engendre une polydipsie primitive : l'animal se met à boire de façon exagérée, ce qui entraîne une dilution des territoires extra-cellulaires ; il n'y a donc plus d'augmentation de la pression osmotique, donc plus de stimulus spécifique capable d'entraîner la libération d'hormon

antidiurétique ce qui aboutit à une polyurie. Un déconditionnement, consistant à changer les habitudes et le milieu dans lequel vit le chien, assorti d'une thérapeutique tranquillisante suffit souvent pour guérir ce syndrome psychogène.

*
* *

CHAPITRE IX

TRAITEMENT

La publication récente de nombreux travaux portant sur les possibilités de traiter le syndrome de CUSHING nous a incité à exposer largement dans ce chapitre les moyens dont on dispose chez le chien.

Le traitement de l'hypercorticisme, qu'il soit médical ou chirurgical a, pour finalité, de supprimer dans tous les cas la production excessive de cortisol sans aboutir à un syndrome d'insuffisance.

I - THÉRAPEUTIQUE MÉDICALE

Elle fait appel aux anticortisoliques de synthèse dont les plus connus sont l'aminoglutéthimide et l'OP' DDD. Le premier agent bloque l'étape de la transformation du cholestérol en prégnénolone mais ses effets secondaires vis-à-vis de la sécrétion d'aldostérone font qu'il est rarement utilisé [66]. L'OP'DDD est de beaucoup le plus employé chez le chien et mérite à ce titre une étude spéciale.

A - ETUDE DE L'OP'DDD

1°) Généralités, historique :

Ce sont NELSON et WOODARD [77] qui les premiers montrèrent que l'insecticide DDD provoquait une nécrose sélective et une atrophie du cortex surrénalien chez le chien. Plus tard il a été démontré par des études de fractionnement et divers tests biologiques [26]-[78] que son isomère l'OP'DDD était le composé le plus adrénocorticolytique. Par la suite un autre isomère mais à activité moins importante était découvert : il s'agit du MP'DDD [100].

D'un point de vue structural, l'OP'DDD répond à la formule chimique du (2,2-bis-(2-chlorophényl - 4- chlorophényl) - 1 -1 - dichloroéthane).

2°) Mode d'action :

L'effet adrenocorticolytique de 1'OP'DDD était connu depuis plusieurs années [48]-[61]-[77]-[26] mais son utilisation thérapeutique était surtout réservée à certains cas de syndrome de CUSHING chez 1'homme [8]-[53]-[100]-[108]. L'OP'DDD se montre efficace pour prolonger la vie de nombreux sujets atteints de carcinome inopérable du cortex surrénalien [8] et entraîne une rémission des signes cliniques chez des personnes ayant une hyperplasie bilatérale des cortico-surrénales [108]-[100]-[29]-[6].

La propriété anticorticolytique de 1'OP'DDD est attestée par le fait qu'il perturbe le métabolisme du cortisol au niveau surrénalien et extrasurrénalien [9]-[54].

En effet, la toxicité s'élective de 1'OP'DDD vis-à-vis des cellules tumorales ou non, des zones réticulée et fasciculée a été démontrée chez le chien [107]-[48]-[61]-[26]. Des troubles atrophiques ont été notés au niveau de ces couches alors que la zone glomérulée paraissait intacte [77]-[91]. Ces auteurs attirent 1'attention sur 1'importance de la dose à utiliser pour éviter des altérations trop importantes et de ce fait aboutir à une insuffisance en minéralocorticoïdes.

Utilisant la microscopie électronique KAMINSKY et COLL. mettait en évidence chez des chiens 12 heures après 1'administration d'OP'DDD une dégénérescence des mitochondries [67]-[57]. L'action de 1'OP'DDD est aussi établie par les analyses biochimiques effectuées chez les sujets normaux comme chez les sujets malades. VILLAR et TULLNER montrent à cet égard une forte diminution du cortisol 2 jours après le traitement [107], tandis que CAZORLA et MONCLOA montraient chez des chiens traités avec de 1'OP'DDD à raison de 6 mg/Kg par voie intraveineuse une diminution nette des corticostéroïdes en réponse à une stimulation par 1'ACTH [21].

B - CONDITIONS D'UTILISATION

SCHECHTER préconise 1'administration par voie buccale sous forme de comprimés ou de capsules d'une dose quotidienne de 50 mg/Kg. Pendant la première semaine, jusqu'à

l'apparition des signes de rémission [91].

Ces derniers sont annoncés par une disparition du syndrome polyuro-polidipsique, un retour à une cortisolémie normale ou abaissée, une diminution de l'excrétion urinaire des 17-hydroxystéroïdes et par la réapparition d'une formule sanguine normale.

La dose est ensuite hebdomadaire et correspond à un traitement d'entretien. Cette posologie doit absolument être adaptée au degré d'hypercorticisme car si elle est excessive le corollaire sera inévitablement l'apparition d'un syndrome d'insuffisance cortico-surrénalienne. Pour tenter de pallier ce risque d'accidents, il est recommandé d'effectuer les premiers jours du traitement, puis tous les deux ou trois mois un contrôle du taux de cortisol plasmatique, des 17-hydroxystéroïdes urinaires et des éosinophiles sanguins.

Cette chimiothérapie semble pour le moment seule capable de faire face à des cas de syndrome de CUSHING dus à une tumeur avancée de la cortico-surrénale et pour qui le traitement chirurgical demeure aléatoire. Les résultats communiqués par SCHECHTER aboutissent à des conclusions encourageantes dans la mesure où l'auteur se basant sur une large expérimentation observe une régression des symptômes dans un délai de 6 à 8 semaines. Cette régression, très nette, est durable puisque des malades traités par l'OP'DDD survivent depuis trois ans [91].

II - TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il implique selon le cas l'exérèse uni ou bilatérale de la cortico-surrénale ou l'hypophysectomie.

A - LA SURRENALECTOMIE

1°) Technique opératoire :

En raison des problèmes d'accès posés par le diamètre da la cavité abdominale, de l'adiposité du sujet, et de la situation des glandes surrénales, le choix du lieu d'élection varie selon les auteurs.

- La voie médiane est réservée pour les individus de

petite taille. Elle semble de pratique délicate puisqu'elle est souvent suivie d'un état de choc irréversible [66].

- Pour avoir fait l'objet d'une large utilisation, la technique proposée par SIEGEL & COLL. est actuellement la plus appropriée pour accéder aux glandes et pour diminuer les risques post-opératoires [97]. Il s'agit d'une double laparotomie par la voie paracostale : chaque incision de 6 cm étant pratiquée parallèlement à la dernière côte, à 1 cm environ en arrière de celle-ci. Le rein droit est ramené après section du ligament hépato-rénal exposant ainsi la glande surrénale. Il est nécessaire de procéder d'abord à la dissection de la veine lombo-surrénale accolée à la face ventrale puis à sa section entre deux ligatures pour faciliter la mobilisation de la glande, la dilacération des adhérences avec la veine cave et le repérage des artères, en général au nombre de trois.

L'hémostase en cas de rupture accidentelle de ces artères, est obtenue par compression locale au moyen d'une gaze imbibée d'une solution de thrombase pendant 10 à 15 minutes. En effet, la ligature est de réalisation difficile car les vaisseaux se rétractent dans le tissu adipeux ou sous la veine cave où elles sont difficiles à atteindre. Lors de tumeurs avancées, avec des adhérences multiples aux organes voisins, les risques d'hémorragie sont considérablement accrus.

- La surrénalectomie gauche nécessite la dissection et la ligature du pédicule vasculaire et doit absolument éviter de traumatiser le pancréas.

2°) Dangers opératoires :

La détérioration des structures contiguës lors de l'intervention représente une des principales cause de danger dans la chirurgie des glandes surrénales.

A l'hémorragie et au traumatisme pancréatique s'ajoute le rique d'autogreffe : ce dernier faisant suite à l'écrasement des glandes très friables, favorise la persistance de parcelles tissulaires qui trouvent dans la cavité abdominale les conditions favorables à leur développement.

3°) Réanimation et traitement post-opératoire :

Ces deux interventions revêtent pour la réussite du traitement une importance fondamentale. En leur absence, les chances de survie sont nulles et l'évolution fatale vers un syndrome d'insuffisance est inévitable. Pour pallier ces inconvénients, on peut mettre en application le protocole thérapeutique suivant [97]-[66].

Pour un chien de 10 à 15 kg, 48 h avant l'opération, on recommande d'administrer 2 fois par jour un minéralocorticoïde sous forme de désoxycorticostérone à raison de 2 mg (en intra-musculaire) associé à la cortisone à une dose comprise entre 25 et 50 mg.

- Au cours de l'opération, l'animal reçoit une perfusion intraveineuse d'une solution de cortisone : 100 mg p. 1000 dans un mélange à parties égales de sérum glucosé isotonique et de sérum physiologique.

- Après le réveil et dans la semaine qui suit l'opération, l'animal est maintenu dans un local dont la température est voisine de 25° C sous corticothérapie renouvelée dans les 36 ou 48 heures à des doses identiques.

- Le rythme et la posologie des injections sont réduits les jours suivants de façon à assurer une déplétion progressive en cortisol. Pendant cette phase, la mesure de la natrémie et de la kaliémie permettra de déceler d'éventuelles perturbations du métabolisme hydrominéral. En outre, pour prévenir les risques d'un diabète chloruré sodique, l'animal peut bénéficier d'un apport de 0,5 à 1 g/jour de NaCl.

- Le traitement d'entretien comprend l'administration de désoxycorticostérone et de cortisone. Les doses et le rythme d'administration sont en général déterminés en fonction des variations des tests de contrôle biochimique. Pour maintenir l'homéostasie du transit hydrominéral et du métabolisme glucido-protidique, on préconise l'implantation de deux pellets de désoxycorticostérone (125 mg) dont la résorption lente assure un apport quotidien de 0,5 mg d'hormones. Ces implants peuvent être renouvelés tous les 6 à 10 mois, permettant de ce fait une survie prolongée de l'opéré.

4°) Les résultats :

Les données statistiques portant sur 250 chiens environ font état de 10 % seulement d'échecs : il s'agit généralement de sujets atteints d'un syndrome de CUSHING d'origine hypophysaire. Sur 16 chiens opérés par SIEGEL, 10 sont en vie avec la survie la plus longue atteignant 3 ans 1/2 [97]. Tous les animaux ont présenté en quelques semaines une régression des signes cliniques et biologiques liés à l'hypercorticisme. Les résultats obtenus par RIJNBERK lors de surrénalectomie bilatérale sont moins satisfaisants. La plupart des chiens opérés meurent de complications variées : troubles circulatoires tels qu'ils ont été décrits chez l'homme [39], extériorisation d'une tumeur hypophysaire, un fait bien connu de la littérature médicale [68].

B - L'HYPOPHYSECTOMIE

L'hyphysectomie a été pratiquée par RIJNBERK [88] sur des chiens atteints d'hypercorticisme d'origine hypophysaire. L'auteur utilise la voie d'accès transbuccale décrite dans la technique préconisée par MARKOWITZ et ARCHIBALD [69].

Le traitement post-opératoire consiste dans l'administration "per os" de cortisone et d'extraits thyroïdiens. Dans 4 cas les résultats aboutissent à une rémission totale des signes cliniques.

*
* *

CONCLUSION GENERALE

Il s'agissait dans ce travail de démontrer que le syndrome de CUSHING dans l'espèce canine correspondait à une entité pathologique bien individualisée, liée à une production excessive de glucocorticoïdes par les glandes cortico-surrénales. Pour y parvenir il nous fallait exposer d'abord les particularités métaboliques du cortisol chez le chien puis leur expression biologique dans un syndrome d'hyperfonctionnement. Cette démarche supportée par des éléments de comparaison avec l'homme nous a conduit à constater que le chien présentait des manifestations semblables à celles observées dans l'espèce humaine et qu'il devrait de ce fait constituer un modèle intéressant en pathologie comparée.

Pour tenter de restreindre l'écart important entre les données théoriques et la clinique, il nous a paru intéressant de proposer une étude des examens complémentaires et des méthodes d'exploration qui permettent de préciser ou de nuancer un diagnostic d'hypercorticisme. Encore faut-il que le clinicien choisisse, parmi ces éléments, ceux qui sont absolument nécessaires et interprète les résultats fournis par le laboratoire. Nul doute que l'emploi plus généralisé de ces divers tests en médecine vétérinaire, tout en favorisant leur diffusion, répondra aux difficultés inhérentes au diagnostic de ce syndrome endocrinien.

Au titre du traitement, le praticien dispose essentiellement de deux moyens d'intervention : la chirurgie et la chimiothérapie.

- Le traitement chirurgical associé à une réanimation et à une thérapeutique de substitution selon un protocole déjà défini demeure, lorsqu'il est réalisable, la solution de choix. Mais si la surrénalectomie effectuée selon la méthode préconisée par SIEGEL peut être envisagée, l'hypophysectomie pose encore de nombreux problèmes et apparaît de pratique délicate.

- Par contre, la chimiothérapie utilisant des anticortisoliques comme l'OP'DDD, bien que d'emploi récent, semble donner des résultats satisfaisants et permet d'obtenir une amélioration de la symptomatologie qui accompagne le syndrome de CUSHING.

*
* *

Vu : Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire
rapporteur

Professeur R. FLORIO

Vu : Le Directeur de l'Ecole
Vétérinaire

Le Directeur,

Professeur R. LAUTIÉ

Vu : Le Président de la thèse

Professeur LAPORTE

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Toulouse, le 23.06.1975
LE PRESIDENT
de L'UNIVERSITE PAUL-SABATIER

Professeur LARENG

BIBLIOGRAPHIE

[1] - AGASHE (B.D.), WEAVER (R.G.) et EIK-NES (K.B.).- Isolation and Identification of 17-Hydroxyprogesterone in Adrenal Venous Plasma of Normal Dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1961, 107, 398.

[2] - APPLEBY (J.I.), GIBSON (G.), NORYMBERSKY (J.K.) et STUBBS (R.D.).- Indirect analysis of Corticosteroïds. *Biochem. J.*, 1955, 60, 453.

[3] - ASUMA (T.) et EISENSTEIN (A.B.).- Effect of Adrenal Steroïds on carbohydrate metabolism in various animal species. *Endocrinology*, 1964, 75, 521.

[4] - BAKER (B.L.), INGLE (D.J.) et EVANS (H.M.).- Growth inhibition in the skin induced by parenteral administration of adrenocorticotropin. *Anat. Rec.*, 1948, 102, 313.

[5] - BAKER (B.L.) et WHITAKER (W.L.).- Growth inhibition in the skin following direct application of adrenal cortical preparations. *Anat. Rec.*, 1948, 102, 333.

[6] - BAR-HAY (J.), BENDER (A.) et RUMNEY (G.).- Treatment of a case ofnon tumorous Cushing's syndrome with O,P'DDD. *Pediatrics*, 1964, 33, 239-244.

[7] - BARRES (G.).- Physiologie appliquée à la médecine. *Flammarion Médecine Sciences*, 12ème édition, 1973, 525-535.

[8] - BERGENSTAL (D.P.), HERTZ (R.), LIPSETT (M.B.) et MOY (R.H.).- Chemotherapy of adrenocortical cancer with O,P'DDD. *Ann. Int. Med.*, 1960, 53, 672-682.

[9] - BLEDSOE (T.), ISLAND (D.P.), NEY (R.L.) et LIDDLE (G.W.).- An effect of O,P'DDD on the extra-adrenal metabolism of cortisol in man. *J. Clin. Endoc.*, 1964, 24, 1303-1311.

[10] - BOST (J.) et BLANDIN (J.).- L'élimination urinaire de 17 - cétostéroïdes chez le chien normal. *Rev. Méd. Vét.*, 1958, 109, 39-48.

[11] - BOST (J.) et BLANDIN (J.).- L'épreuve de Thorn chez le chien normal. *Rev. Méd. Vét.*, 1958, 109, 145-150.

[12] - BRICAIRE (H.), LUTON (J.P.) et TURPIN (G.).- Tumeurs de l'hypophyse et syndromes de CUSHING. *Nouvelle Presse Médicale*, 1973, 2, 499-502.

[13] - BRODEY (R.S.) et PRIER (J.E.).- Clinico pathologic conference. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1962, 140, 595-602.

[14] - CAHIERS INTEGRES DE MEDECINE (ENDOCRINOLOGIE).- Les surrénales (I), N° 34, 20 janvier 1972, *Masson & Cie Editeurs (Paris)*.

[15] - CAHIERS INTEGRES DE MEDECINE (ENDOCRINOLOGIE).- Les surrénales (II), N° 35, 30 janvier 1972, *Masson & Cie Editeurs (Paris)*.

[16] - CALLOW (G.).- The chemical assay of steroïds of the androgen and adrenocortical hormone group. In Emmens : "HORMONE ASSAY", *Academic Press*, 1950, 363-375.

[17] - CAMPBELL (E.A.) et MORTIMER (P.H.).- Endocrine alopecia in the dog. *Vet. Rec.*, 1957, **69**, 342-344.

[18] - CAPEN (C.C.), MARTIN (S.L.) et KOESTNER (A.).- Neoplasms in the adenohypophysis of dogs. A clinical and pathologic study. *Pathologia Veterinaria*, 1967, 4, 301-325.

[19] - CAPEN (C.C.) et KOESTNER (A.).- Functional chromophobe adenomas of the canine adenohypophysis. An ultrastructural avaluation of a neoplasm of pituitary corticotrophs. *Pathologia Veterinaria*, 1967, 4, 326-347.

[20] - CARSTENSEN (H.), OERTEL (G.W.) et EIK-NES (K.B.).- Secretion of 17 - hydroxypregenolone by the canine adrenal gland during stimulation with adrenocorticotropin. *J. Biol. Chem.*, 1959, 234, 257.

[21] - CAZORLA (A.) et MONCLOA (F.).- Action of 1,1 dichloro-2-p-chlorophenyl-2-O chlorophenylethane on dog adrenal cortex. *Science*, 1962, 136, 47-50.

[22] - COFFIN (D.L.) et MUNSON (T.O.).- Endocrine disease of the dog associated with hair loss. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1953, 123, 402-408.

[23] - COHEN (R.B.), CHAPMAN (W.B.) et CASTLEMAN (B.).- Hyperadrenocorticism (CUSHING's disease) : a study of surgically resected adrenal glands. *Amer. J. Path.*, 1959, 35, 537-561.

[24] - COTCHIN (E.).- Calcium gout (Kalkgicht) and calcinosis circumscripta in dogs. *Br. Vet. J.*, 1960, 116, 3-8.

[25] - CROUSER (D.R.).- Canine Hyperadrenocorticism. *Southwestern Veterinarian*, 1972, 103-108.

[26] - CUETO (C.) et BROWN (J.H.U.).- Biological studies on an adrenocorticolytic agent and the isolation of the active components. *Endocrinol.*, 1958, 62, 334-339.

[27] - CUSHING (H.).- The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. (Pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 1932, 50, 137.

[28] - DAMMRICH (K.).- Die Beeinflussung des skeletts durch die Hormone Der Nebenniererenrinde unter besonderer Berücksichtigung des "Morbus CUSHING". *Beim Hund. Berl. Münch. tierärztl. Wschr.*, 1962, 75, 17, 331-337.

[29] - DANOWSKI (T.S.), SARVER (M.E.), MOSES (C.) et BONESSI (J.V.).- O,P'DDD Therapy in Cushing's syndrom and in obesity with cushingoïd changes. *Am. J. Med.*, 1964, 37, 235-250.

[30] - DAVID (A.) et DELMAGE (D.A.).- Three of alopecia in the dog related to adrenocortical dysfunction. *J. Small Animal Practice*, 1972, 13, 265-275.

[31] - DEAR (M.G.).- Probable hyperadrenocorticalism with concurrent hepatic failure in the dog. *Vet. Rec.*, 1969, 85, 37-40.

[32] - DIENER (R.) et LANGHAM (R.).- CUSHING's disease in the canine small. *Anim. Clin.*, 1961, 1, 274-278.

[33] - DOR (P.), KEYMOLEN (V.), ROOD (M.), LEVIN (S.) et BORKOWSKI (A.).- Adrenal secretion of estrogens, glucocorticosteroïdes and mineralocorticosteroïds in dog. *European Journal of Cancer*, 1973, 9, 9, 687-690.

[34] - DOUGLAS (C.), BRONSTAD (B.S.).- Adrenal cortical adenoma in a dog. *The southwestern Veterinarian*, 1972, 25, 142-144.

[35] - FARRELL (G.L.).- Steroïds in adrenal venous blood of the dog : Venous-Arterial differences across the adrenal. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1954, 86, 338.

[36] - FARREL (G.L.) et LAMUS (B.).- Steroïds in adrenal venous blood of the dog. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1953, 84, 89.

[37] - FARREL (G.L.), ROYCE (P.C.), RAUSCHKOLB (E.W.) et HIRSCJMANN (H.).- Isolation and identification of aldosterone from adrenal venous blood. *Proc. Soc. Exp. Biol and Med.*, 1954, 87, 141.

[38] - FEW (J.D.).- A method for the analysis of urianary 17 - hydroxycorticosteroïds. *J. Endocrinol.*, 1961, 22, 31.

[39] - FRAHM (H.) et SCHILLING (K.).- Endokrinologische und anäthesthesiologishe Problem bei Nebennierenoperationen. *Der Anciesthesist*, 1966, 15, 91.

[40] - GAYRARD (M.) et MAZIERES (B.).- Metabolisme et effets biologiques du cortisol. *Rev. Med. Toulouse*, 1974, 10, 1629-1667.

[41] - GLENN (E.M.) et HEFTMAN (E.).- Urinary excretion of neutral 17 keto steroïds by normal dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1951, 77, 147-149.

[42] - GOLD (N.I.).- Partial characterization of the metabolites of Cortisol -4-C^{14} in the dog. I : The intact dog. *J. Biol. Chem.*, 1961, 236, 1925-1929.

[43] - GOLD (N.I.).- Partial characterization of the metabolites of cortisol-4-C^{14} in the dog. II : the totally hepatectomized dog. *J. Biol. Chem.*, 1961, 236, 1930-1933.

[44] - GUILLON (J.C.), CARSANTIER (G.) et GROULADE (P.).- Quelques observations de calcinose cutanée chez le chien. *Rev. Méd. Vét.*, 1968, 144, 29-41.

[45] - HADLOW (W.J.).- Adrenal cortical strophy in the dog : report of three cases. *Amer. J. Path.*, 1953, 29, 353-357.

[46] - HALBERG (G.) et NABLAN (J.).- Observations sur l'éosinopénie matinale chez le chien. *Rev. Belge de Path. et Med. Exp.*, 1955, 24.

[47] - HALLIWELL (R.E.W.), SCHWARTZMAN (R.P.), KOPKINS (L.) et MacEVOY (D.).- The value of plasma corticosteroïd assays in the diagnosis of CUSHINS'S disease in the dog. *J. Small Anim. Pract.*, 1971, 12, 453-462.

[48] - HAUSMAN (R.) et GROSS (A.L.).- Chronic toxicity of various classes of cancer chemotherapeutic agents in experimenta animals. Repeated oral administration of O,P'DDD to rats and dogs. *Contract* N° 43-67-1167, *National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Md.*, 1968.

[49] - HECHTER (O.), MACCHI (I.A.), KORMAN (H.), FRANK (E.D.) et FRANK (H.A.).- Quantitative variations in the adrenocortical secretion of dogs. *Am. J. Physiol.*, 1955, 182, 29-34.

[50] - HERMANN (H.) et CIER (J.F.).- Précis de physiologie. 1970, 4, 145-150.

[51] - HOE (C.M.) et HARVEY (D.K. G.K.).- Corticostéroïd therapy and liver function tests in dogs. *Vet. Rec.*, 1966, 78, 252.

[52] - HORNSTRA (H.W.).- Results of toxicity experiments with some corticosteroïds. *Excerpta Med. Int. Congr.*, 1965, 97, 136.

[53] - HUTTER (A.P.) et KAY HOE (D.E.).- Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with O,P'DDD in 138 patients. *Amer. J. Med.*, 1966, 41, 581, 592.

[54] - INGELFINGER (F.J.).- Medical treatment of CUSHING'S disease. *New Engl. J. Med.*, 1969, 281 : 846-847.

[55] - JAMES (V.H.T.) et TOWNSEND (J.).- In : Abstracts of the Technicon Symposium : Automation in analytic chemistry, *New York*, 1967.

[56] - JASPER (D.E.) et JAIN (N.C.).- The influence of adreno-corticotropin hormone and prednisolone upon marrow and circulating leucocytes in the dog. *Amer. J. Vet. Res.*, 1965, 26, 844-850.

[57] - KAMINSKY (N.).- Electron microscopy of the dog adrenal cortex during DDD administration. *Anat. Rev.*, 1962, 142, 246-247.

[58] - KELLY (D.F.), SIEGEL (E.T.) et BERG (P.).- The adrenal gland in dogs with hyperadrenocorticalism. *Vet. Path.*, 1971, 8, 385-400.

[59] - KINDEREN (P.J. DER), HOUTSTRA-LANZ (M.) et SCHWARZ (F.).- Exophtalmosproducing substance in human serum. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1960, 20, 792.

[60] - KIRSCHNER (M.A.), POWELL (R.D.) et LIPSETT (M.B.).- CUSHING'S syndrome : nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumour. *J. Clin. Endoc.*, 1964, 24, 947-955.

[61] - KOMISSARENKO (V.P.), REZNIKOV (A.G.), GORDIENKO (V.M.) et ZAK (K.P.).- Effect of O,P'DDD in the morphology and function of adrenal cortex in dogs. *Endoc. Exp.*, 1968, 2, 21-28.

[62] - KUMAGAI (A.), YAMAMOTO (M.), YANO (S.) et YAMAMURA (Y.) Mechanism of serum cholesterol. Lowering action of an anabolic steroïd in contrast to a glucocorticoïd. *Endocrinal. Japon*, 1966, 13, 46.

[63] - LEBAS (M.).- Alopecies neuro-endocriennes du chien d'origine génitale. *Thèse Doct. Vét., Paris,* 1962.

[64] - LIDDLE (G.W.).- Tets of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of CUSHING'S syndrome. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1960, 20, 1539.

[65] - LORENZ (M.D.), SCOTT (D.W.) et PULLEY (L.T.).- Medical treatment of canine hyperadrenocorticoïdism with O, P'DDD. *Cornell. Vet.*, 1973, 63, 646-665.

[66] - LUBBERINK (A.A.M.E.), RIJNBERK (A.), DER KINDEREN (P.J.) et THIJSSEN (J.H.H.).- Hyperfunction of the adrenal cortex : A review. *Australian. Vet. Journal.*, 1971, 47, 504-509.

[67] - LUSE (S.), KAMINSKY (N.) et HARTCROFT (P.).- Ultrastructure of adrenal cortex of the dog during treatment with DDD. *J. Nat. Cancer Institute*, 1962, 29, 127-159.

[68] - MC KENZIE (A.D.) et MC INTOSH (H.W.).- Hyperpigmentation and pituitary tumor as sequelae of the surgical treatment of CUSHING's syndrome. *Amer. J. surg.*, 1965, 110, 135.

[69] - MARKOWITZ (J.), ARCHIBALD (J.) et DOWNIE (H.G.). Hypophysectomy in dogs : experimental surgery, 1964, chap 32, 630-643 - 1 vol. 659 p. The Williams and Wilkins Company (Baltimore).

[70] - MARTIN (J.E.), SKILLER (R.G.) et DENBLER (M.I.). The action of adrenocorticotrophin hormone on circulating eosinophils in dogs. A proposed screening method for evaluating adrenal cortical fonction. *Am. J. Vet. Res.*, 1954, 489-494.

[71] - MATSUMURA (M.), KUROSOWA (A.) et OGAWA (Y.).- The simultaneous fluorimetric determination of corticosterone and cortisol in plasma steroids, 1969, 9, 537-551 - Shionogi Research Laboratory, Shionogi and co., Ldt., FUKUSHIMA-KU, OSAKA, JAPAN.

[72] - MATTINGLY (D.).- A simple fluorimetric method for the estimation of free - 11, hydroxycorticoïds in human plasma. *J. Clin. Patho. Metab.*, 1962, 15, 374.

[73] - METCALF (M.G.).- A rapid method for mesuring 17 hydroxycorticosteroïds in urine. *J. endocrinol.*, 1963, 26, 415-423.

[74] - MOLINARI (P.) et MANDELLI (G.).- Observazioni cliniche ed anatomo-patologiche su de cani portatori di tumore ipofisario (adenoma cromobofo). *Clinica. Vet., MILANO*, 1962, 85, 329-344.

[75] - MURPHY (B.E.P.).- Some studies of the protein-binding of steroïds and their application to the routine micro and ultramicro measurements of various services in body flinds by competitive protein binding radioassay. *J. Clin. Endoc.*, 1967, 27, 973-990.

[76] - NELSON (D.H.), SPRUNT (J.G.) et MIMS (R.N.).- Plasma ACTH determinations in 58 patients before and after adrenolectomy for CUSHING syndrome. *J. Clin. Endoc.*, 1966, 26, 722-728.

[77] - NELSON (A.A.) et WOODARD (G.).- Severe adrenal cortical atrophy and hepatic damage produced in dogs by feeding 2, 2 bis (parachlorophenyl) 1,1 dichloroethane, DDD or TDE. *Arch. Path.*, 1949, 48, 387-394.

[78] - NICHOLS (J.) et HENNIGER (G.).- Studies on DDD. *Exp. Med. Surg.*, 1957, 15, 310-316.

[79] - NINOMIYA (R.), FORBATH (N.F.) et HETENYC (G.). Effect of adrenal steroïds on glucose Kinetics in normal and diabetic dogs. Diabetes, 1965, 14, 729.

[80] - OERTEL (G.W.) et EIK-NES (K.B.).- Isolation and identification of 11-ketoprogesterone, 11-hydroxyprogesterone and 11- hydroxyandrostenedione in canine adrenal vein blood. *Endocrinology*, 1962, 70, 39.

[81] - OLIVIER (C.H.) et VAGUE (P.H.).- Pathologie de la sécrétion de l'ACTH. *Presse médicale*. 1970, 78, (n° 55), 2495-2499.

[82] - PASCHRIS (K.E.), CANTAROW (A.), RAKOFF (A.E.), HANSEN (L.P.) et WALKING (A.A.).- Excretion of androgens 17 Ketosteroïds and oestrogens in the dog following administration of androgens. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1943, 53, 213-214.

[83] - PLAGER (J.E.), BRAY (G.A.) et JACKSON (J.E.).- Pituitary ACTH response to metopirone and endotoxin administration in the dog. *Endocrinology*, 1963, 72, 876-883.

[84] - PORTER (C.C.) et SILBER (R.H.).- A quantitative color reaction for cortisone and related 17,21-dihydroxy, 20-cetosteroïds. *J. Biol. Chem.*, 1950, 185, 201.

[85] - RACADOT (J.), GIRARD (F.), PEILLON (F.) et BINOUX (M.).- Contribution à la physiopathologie de la maladie de CUSHING. Histologie de l'hypophyse. Etude de la régulation hypophyso-surrénalienne dans le syndrome de CUSHING. *Rapport 9ème réunion des Endocrinologistes de langue française. Montréal*, 1967, p. 1-59. Masson et Cie édit. (PARIS).

[86] - REICH (E.) et LEHNINGER (A.L.).- Conversion of cholesterol to corticosteroïds in adrenal homogenates. *Biochim. et Biophys. acta.*, 1955, 17, 136.

[87] - RIJNBERK (A.), DER KINDEREN (P.J.) et THIJSSEN (J.H.H.).- Investigations of the adrenal function of normal dogs. *J. Endoc.*, 1968, 41, 387-395.

[88] - RIJNBERK (A.), DER KINDEREN (P.J.) et THIJSSEN (J.H.H.).- Canine CUSHING's syndrome. Zentralblatt für Veterinärmedizin, 1969, 16, 13-28.

[89] - RUTHERFORD (E.R.) et NELSON (D.H.).- Determination of urinary 17-ketogenic steroïds by means of sodium metaperiodate oxidation. *J. Clin. Endocrinol.*, 1963, 23, 533.

[90] - SCHECHTER (R.D.).- Medical treatment for CUSHING's disease in the dog. A clinical report. *J. Amer. anim. Hosp. Assoc.*, 1972, 8, 389-392.

[91] - SCHECHTER (R.D.), STABENFELDT (G.H.), GRIBBLE (C. H.) et LING (G.V.).- Treatment of CUSHING's syndrome in the dog with an adrenocorticolytic agent (OP'DDD). *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1973, 162, 629-639.

[92] - SCHWARTZMANN (R.P.) et FEGLEY (C.H.).- Clinicopathologic Conference. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1965, 147, 642-652;

[93] - SCHWARZ (F.), DER KINDEREN (P.J.) et HOUTSTRALANZ (M.).- Exophtalmosproducing activity in the serum and in the pituitary of patients with CUSHING's syndrome and acromegaly. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 1962, 22, 718.

[94] - SIEGEL (E.T.).- Determination of the 17-hydroxycorticosteroïds in canine urine. *Amer. J. Vet. Res.*, 1965, 26, 1152-1156.

[95] - SIEGEL (E.T.), O'BRIEN (J.B.), PYLE (L.) et SCHRYVER (H.F.).- Functional adrenocortical carcinoma in a dog. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1967, 150, 760-766.

[96] - SIEGEL (E.T.).- Assessment of pituitary adrenal gland function in the dog. *Amer. J. Vet. Res.*, 1968, 29, 173-180.

[97] - SIEGEL (E.T.), KELLY (D.F.) et BERG (P.).- CUSHING's syndrome in the dog. *J. Amer. Vet. Med. Ass.*, 1970, 157, 2081-2090.

[98] - SIREK (O.V.) et BEST (C.H.).- Intramuscular cortisone administration to dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1952, 80, 594.

[99] - STEWART (C.R.), ALBERT-RECHT (F.) et OSMAN (L.M.).- Cité par MATSUMURA (M.) et coll. Cf. Réf. [71].

[100] - TEMPLE (T.E.), JONES (D.J.), LIDDLE (G.W.) et DEXTER (R.N.).- Correction of hypercortisolism by OP'DDD without induction of aldosterone dificiency. *New Engl. J. Med.*, 1969, 281, 801-805.

[101] - TEWELL (H.S.) et FREEMAN (S.).- Urinary excretion of corticosteroïds and neutral 17-ketosteroïds in adulte female dogs. *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1954, 85, 125-128.

[102] - TRAPP (A.L.), RAMSEY (F.K.), WHITEMAN (C.E.), BABER (D.L.) et SLOSS (M.W.).- A cas report of CUSHING's syndrome in the dog. *IOWA STATE Coll. Vet.*, 1968, 20, 16-18.

[103] - VAGUE (PH.) et OLIVIER (CH.).- Physiologie de la sécrétion de l'ACTH. La presse médicale, 1970, 78, 693-698.

[104] - VAN DER VIES (J.).- Individual determination of Cortisol and Corticosterone in a simple small sample of peripheral blood. *Acta endocrinol.*, 1961, 38, 399-400.

[105] - VAN HAVERBEKE (G.), CABANIE (P.) et MAGNOL (J.P.).- Diagnostic Anatomo-clinique de l'hypercorticisme chez le chien. *Rev. Med. Vet. Toulouse*, 1974, 37, n° 3, 301-318.

[106] - VERSTRAETE (A.) et THOONEN (J.).- Twee nieuwe gevallen van hypophsaire stoornissen bij de hund. Vlaams Diergeneesk. Tijdschr., 1939, 8, 304.

[107] - VILAR (O.) et TULLNER (W.W.).- Effects of OP'DDD on histologie and 17-hydroxycorticosteroïd output of the dog adrenal cortex. *Endocrinol.*, 1959, 65, 80-86.

[108] - WALLACE (E.Z.), SILVERSTEIN (J.N.), VILLADOLID (L.S.) et WEISENFELD (S.).- CUSHING's syndrome due to adrenocortical hyperplasia. Treatment with an inhibitor of adrenocortical secretions. *NEW ENGLAND I. Med.*, 1961, 265, 1088-1093.

[109] - WILKINSON (J.S.), MEDWAY (W.), SIEGEL (E.T.), SCHWARTZMAN (R.M.) et CRAIG (P.).- Biochemical changes in CUSHING's syndrome in the dog. *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1965, 147, 1650-1652.

[110] - WILSON (R.B.), KLEINE (L.J.), CLARKE (T.J.), HENDRICKS (E.C.) et GROSSMAN (M.S.).- Response of dogs to corticotrophin measured by 17-hydroxycorticosteroïds excretion. *Amer. J. Vet. Res.*, 1967, 28, 313-322.

[111] - WYERS (M.).- Le syndrome de CUSHING dans l'espèce caniné : physiologie de la cortico-surrénale. *Rec. Med. Vet.*, ALFORT, 1974, 150, 3, 227-234.

[112] - WYERS (M.).- Le syndrome de CUSHING dans l'espèce canine : étude du syndrome de CUSHING. *Rec. Med. Vet.*, ALFORT, 1974, 150, 5, 423-434.

[113] - ZEE-CHENG (K.Y.) et CHENG (C.C.).- Synthesis of compounds related to OP'DDD. *J. Med. Pharm. Chem.*, 1962, 5, 1008-1010.

[114] - ZIMMERMANN (W.).- Eine Farbreaktion Der Sexualhormone Und Ihre Anwendung Zur Quantitativen Kolorimetrischen Bestimmung. *Ztschr. Physiol. Chem.* 1935, 233-257.

*
* *

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS 1

I - INTRODUCTION 1

II - HISTORIQUE 1

III - DEFINITION 2

CHAPITRE II : ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE LA CORTICO-SURRÉNALE : QUELQUES PARTICULARITÉS CHEZ LE CHIEN 3

I - DONNEES MORPHOLOGIQUES 3

II - LES HORMONES DU CORTEX SURRENAL . 4

A - GENERALITES 4
1°) Historique 4
2°) Définition - Structure 4
3°) Classification 6
B - LES MINERALOCORTICOIDES 5
C - LES GLUCOCORTICOIDES 7
1°) Généralités 7
2°) Rôles biologiques des glucocorticoïdes 8
a) Les effets métaboliques 8
b) Les effets tissulaires essentiels 10
c) Action sur le collagène, l'inflammation et l'allergie. 10
D - LES STEROIDES SEXUELS 11

III - SECRETION ET METABOLISME DU CORTISOL 11

A - BISOYNTHESE 11
B - SECRETION ET TRANSPORT 13
1°) Sécrétion 13
2°) Transport 14
C - CATABOLISME 14
D - MECANISME DE REGULATION : ROLE DE L'ACTH 15

CHAPITRE III : TESTS BIOLOGIQUES D'EXPLORATION DE LA FONCTION GLUCOCORTICOIDE DU CORTEX SURRÉNAL : UTILITÉ DANS LE DIAGNOSTIC 19

I - LES EPREUVES STATIQUES 19

A - DOSAGE DES GLUCOCORTICOIDES CHEZ LE CHIEN 19
1°) Les techniques 19
2°) Résultats - Discussion 20
B - DOSAGE DE L'ACTH PLASMATIQUE 21
C - DOSAGE DES CATABOLITES URINAIRES 21
1°) Les 17-cétostéroïdes 21
2°) Les 17-hydroxystéroïdes 22

II - LES EPREUVES DYNAMIQUES 24

A - STIMULATION PAR L'ACTH OU TEST DE THORN 25
1°) Variation des éosinophiles 25
2°) Le cortisol plasmatique 26
3°) Les 17-cétostéroïdes 26
4°) Les 17-hydroxystéroïdes 26
B - FREINAGE PAR LA DEXAMETHASONE OU TEST DE LIDDLE 26
1°) Le cortisol plasmatique 26
2°) Les 17-hydroxystéroïdes urinaires. 27
C - TEST A LA METOPIRONE 27
D - CONSLUSION : UTILITE DANS LE DIAGNOSTIC 28

CHAPITRE IV : ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE DU SYNDROME DE CUSHING 29

I - ETIOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ L'HOMME 29

A - L'HYPERCORTICISME PRIMAIRE 29
B - L'HYPERCORTICISME SECONDAIRE 29
C - L'HYPERCORTICISME PARA-NEOPLASIQUE .. 30
D - L'HYPERCORTICISME THERAPEUTIQUE 30

II - ETIOLOGIE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LE CHIEN 31

A - L'HYPERCORTICISME PRIMAIRE 31
B - L'HYPERCORTICISME SECONDAIRE 31

CHAPITRE V : ÉTUDE PATHOGÉNIQUE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LE CHIEN 35

CHAPITRE VI : ÉTUDE CLINIQUE DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ LE CHIEN 37

I - ETUDE CLINIQUE PROPREMENT DITE 37

A - FREQUENCE - PREDISPOSITION 37
B - SYMPTOMES 37
1°) Signes anamnestiques 37
2°) Signes cliniques 38
a) L'alopécie et les signes cutanés 38
b) L'amyotrophie 40
c) La redistribution des graisses. 40
d) L'exophtalmie 40
e) Symptômes divers 41
3°) Evolution 41

II - LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES 41

A - L'EXAMEN HEMATOLOGIQUE 41
B - L'EXAMEN RADIOLOGIQUE 42
C - LES EXAMENS BIOCHIMIQUES 42
1°) Glycémie et glycosurie 42
2°) Cholestérolémie 43
3°) Transaminase et phosphatase 43
4°) Densité urinaire 43
5°) Composés divers 43
D - LES DOSAGES HORMONAUX 44
1°) Les dosages hormonaux statiques . 44
a) Les dérivés urinaires 44
b) Le taux de cortisol plasmatique 44
2°) Les dosages hormonaux dynamiques. 44
a) Dosage après stimulation à l'ACTH 46
b) Dosage après freinage à la dexaméthasone 46
c) Epreuve à la métopirone 46

CHAPITRE VII : ÉTUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE . 47
I - LESIONS DE LA PEAU ET SES ANNEXES . 47
A - L'EPIDERME 47
B - LES FORMATIONS PILOSEBACEES 47
C - LA CALCINOSE CUTANEE 47
II - LE TISSU CONJONCTIF ET LES MUSCLES. 47
III - LES LESIONS SURRENALIENNES 48
A - SYNDROME DE CUSHING D'ORIGINE SURRENALIENNE 48
B - SYNDROME DE CUSHING D'ORIGINE HYPOPHYSAIRE 48
IV - LES LESIONS HYPOPHYSAIRES 49
V - LES LESIONS DIVERSES 49
A - LESIONS HEPATIQUES 49
B - L'OSTEOPOROSE ET LES CALCIFICATIONS METASTASIQUES 50
C - TUMEURS ASSOCIEES 50

CHAPITRE VIII : ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC 51
I - DIAGNOSTIC CLINIQUE 51
II - DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE 52
A - LES DOSAGES HORMONAUX STATIQUES 52
B - LES DOSAGES HORMONAUX DYNAMIQUES 52
C - LES EXAMENS INDIRECTS 53
III - DIAGNOSTIC ANATOMO-PATHOLOGIQUE 54
A - L'EXAMEN EXTERNE 54
B - LES LESIONS VISCERALES 54
C - HISTOPATHOLOGIE 55
IV - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL 55

CHAPITRE IX : TRAITEMENT 61
I - THERAPEUTIQUE MEDICALE 61
A - ETUDE DE L'OP'DDD 61

1°) Généralités - Historique 61
2°) Mode d'action 62
B - CONDITIONS D'UTILISATION 62

II - TRAITEMENT CHIRURGICAL 63

A - LA SURRENALECTOMIE 63
1°) Technique opératoire 63
2°) Dangers opératoires 64
3°) Réanimation et traitement post-opératoire 65
4°) Les résultats 66
B - L'HYPOPHYSECTOMIE 66

CONCLUSION GÉNÉRALE 67

BIBLIOGRAPHIE 69

*
* *